

REC'D 03 MAR 2003

PCT/JP02/13653

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

26.12.02

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2001年12月28日

出 願 番 号

Application Number:

特願2001-402064

[ST.10/C]:

[JP2001-402064]

出 願 人

Applicant(s):

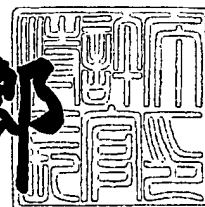
武田薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 2月12日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3006523

【書類名】 特許願

【整理番号】 B01495

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/13

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県伊丹市山田3丁目3番8号

【氏名】 石原 雄二

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市大正町1丁目1-210

【氏名】 石地 雄二

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府和泉市鶴山台1丁目10番25号

【氏名】 土居 孝行

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市東淀川区南江口1丁目3番25-603

【氏名】 長袋 洋

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市大正町2番15-203

【氏名】 神崎 直行

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【弁理士】

特2001-402064

【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】排尿障害予防治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と  $\alpha 1$  拮抗作用を併有する化合物を含有してなる排尿障害予防治療剤。

【請求項 2】 アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と  $\alpha 1$  拮抗作用を併有する、  
式

【化 1】



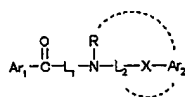
〔式中、Ar は縮合していてもよい 5 または 6 員芳香環基を示し、該芳香環基は置換基を有していてもよく、L は置換基を有していてもよい  $\text{C}_{1-10}$  アルキレン基を示し、Ar との間で環を形成していてもよく、Y は置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。〕で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる請求項 1 記載の剤。

【請求項 3】 Ar が二環ないし四環式縮合ベンゼン環基である請求項 2 記載の剤

【請求項 4】 前立腺肥大症に伴う排尿障害の予防治療剤である請求項 1 記載の剤

【請求項 5】 式

【化 2】



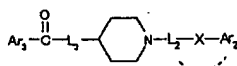
〔式中、 $\text{Ar}_1$  は置換基を有していてもよい二環ないし四環式縮合ベンゼン環基を示し、 $\text{L}_1$  は置換基を有していてもよい  $\text{C}_{4-6}$  アルキレン基を示し、 $\text{L}_2$  は置換基を有していてもよい  $\text{C}_{2-4}$  アルキレン基を示し、 $\text{Ar}_2$  との間で環を形成していてもよく、R は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、Ar

$_2$ との間で環を形成していてもよく、Xは結合手、酸素原子又は窒素原子を示し、 $Ar_2$ は置換基を有していてもよい芳香環基を示す。〕で表される化合物又はその塩。

【請求項6】  $Ar_1$ が二環ないし三環式縮合ベンゼン環基である請求項5記載の化合物。

【請求項7】 式

【化3】



〔式中、 $Ar_3$ はそれぞれ置換基を有していてもよいベンズイミダゾール環基、キナゾリン環基、1,4-ベンズオキサジン環基、または三環ないし四環式縮合ベンゼン環基を示し、 $L_3$ は置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基を示し、 $L_2$ は置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基を示し、 $Ar_2$ との間で環を形成していてもよく、Xは結合手、酸素原子又は窒素原子を示し、 $Ar_2$ は置換基を有していてもよい芳香環基を示す。〕で表される化合物又はその塩。

【請求項8】 請求項5または7記載の化合物又はその塩のプロドラッグ。

【請求項9】 請求項5または7記載の化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、より詳しくは排尿障害予防治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

下部尿路疾患は、尿の蓄積（蓄尿）から排泄（排尿）の過程における自覚的あるいは他覚的異常の総称であり、蓄尿障害（尿失禁、頻尿等）、排尿障害（排尿困難、排尿痛、尿路閉塞等）等に分けられる。下部尿路疾患は、若年層からも見受けられるが、近年、高齢化社会の進展とともに、高齢者の下部尿路疾患、特に

排尿障害、とりわけ前立腺肥大症に伴う排尿困難が大きな社会問題となっている。

排尿は、排尿中枢の支配下、骨盤神経等の副交感神経、下腹神経等の交感神経及び陰部神経等の体性神経からなる末梢神経系が司っており、種々の神経伝達物質（例えば、アセチルコリン、ノルアドレナリン、ATP、サブスタンスP、ニューロペプチドY等）の関与が示唆されている。

排尿障害、特に排尿困難の治療薬としては、膀胱筋（排尿筋）の収縮力を増強させる薬剤、又は、尿道平滑筋を弛緩し、尿道抵抗を減弱させる薬剤が用いられる。膀胱筋に働き、その収縮力を増強させる薬剤としては、例えばベサネコール等のコリン作用剤、ジスチグミン等のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤等が使用されているが、例えば、ベサネコールは蓄尿期の膀胱筋も収縮させ膀胱の蓄尿機能を損なうと共に、流涙、発汗、胃腸障害、腹痛等の副作用があり、妊婦、消化性潰瘍、器質的腸管閉塞、喘息、甲状腺機能亢進症等には禁忌であり、今だ満足の薬剤は見出されていない。

### 【0003】

膀胱筋収縮力の増強作用を有するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤としては、例えば、ジスチグミン、ネオスチグミン等が知られている。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は排尿時に骨盤神経終末から遊離されるアセチルコリンの作用を増強することから排尿時の膀胱筋の収縮を増強し排尿の生理機構を考えるとすぐれた薬剤である。しかしながら、例えば、ジスチグミンは膀胱筋を収縮させる一方で、その強いニコチン作用により尿道括約筋を収縮し、尿道抵抗を増大させるために排尿効率が悪く、臨床での効果が不十分であり、高圧排尿の危険性も指摘されている。また、ネオスチグミンは、作用持続が短いため治療には用いられない（「神経因性膀胱の診断と治療」第2版、服部孝道、安田耕作著、医学書院 p105-106, p139）。

尿道平滑筋を弛緩し、尿道抵抗を減弱させる薬剤としては、例えば、タムスロシン、プラゾシン、アルフゾシン、ナフトピジル、ウラピジル等の $\alpha_1$ 受容体拮抗剤が用いられ、残尿感、夜間頻尿などの自覚症状の改善に効果があることが報告されているが、副作用として起立性低血圧などの降圧作用があり治療には注意

が必要である。

【0004】

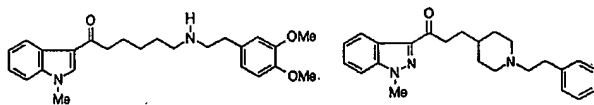
一方、特開2000-169373号公報、特開2001-335576号公報には、排尿障害（排尿困難）の予防・治療剤として用いられるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が記載されており、 $\alpha_1$ 受容体拮抗剤とアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を組み合わせて用いることにより、尿流率を大きく改善させられることが報告されている。しかしながら、2剤の併用は、投与される患者の負担や調剤等の手間を考えれば、治療の面でも医療経済の面でも満足できるものではない。また、併用による薬物相互作用により、副作用の増悪や死亡事故が起こる可能性が指摘されており、十分な注意を払う必要がある。

【0005】

また、種々の薬理作用を有するアミン化合物が以下のように報告されている。

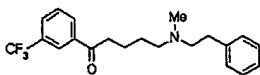
(1) EP 0562832には、アルツハイマー型痴呆症の治療剤として用いられるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、例えば下式化合物などが記載されている。

【化4】



(2) WO 9500131には、中枢神経疾患等の治療剤として用いられる  $\sigma$  リガンドとして、例えば下式化合物が記載されている。

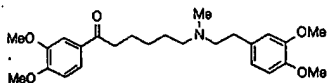
【化5】



【0006】

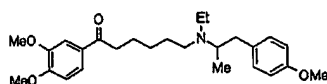
(3) JP 50095267には、硫黄含有化合物の合成中間体として、例えば下式化合物が記載されている。

【化6】



(4) JP 51006658には、精神安定剤等として用いられる4-アミノブチロフェノン類の誘導体として、例えば下式化合物が記載されている。

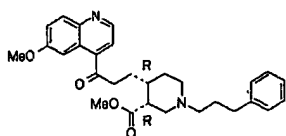
【化7】



【0007】

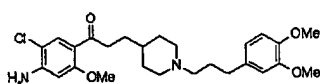
(5) WO 2001025227には、抗菌剤として用いられる化合物として、例えば下式化合物が記載されている。

【化8】



(6) WO 94/27965およびMolecular Pharmacology, 2000, vol. 58, p136-144には、5-HT4受容体リガンドとして、例えば下式化合物が記載されている。

【化9】

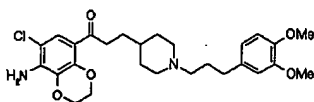


【0008】

(7) Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter, 1995, 5, p2119-2122には、5-HT4受容体拮抗剤として、例えば下式化合物が記載されている。

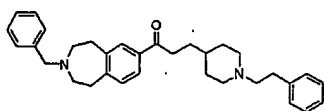


【化10】



(8) WO 98/46590には、熱産成促進作用、抗肥満作用等を有する化合物として、例えば下式化合物が記載されている。

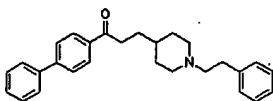
【化11】



【0009】

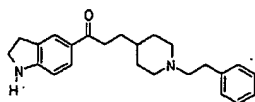
(9) JP 06263733には、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、例えば下式化合物が記載されている。

【化12】



(10) EP 487071には、アルツハイマー型痴呆症の治療剤として用いられるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、例えば下式化合物などが記載されている。

【化13】

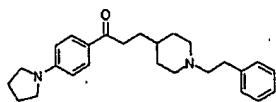


【0010】

(11) EP 378207には、アルツハイマー型痴呆症の治療剤として用いられるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、例えば下式化合物などが記載

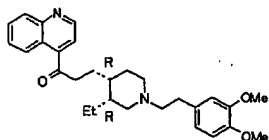
されている。

【化 14】



(12) EP 30044 および NL 7908030 には、降圧剤または抗不整脈剤として用いられる化合物として、例えば下式化合物などが記載されている。

【化 15】



【0011】

しかしながら、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と  $\alpha 1$  受容体拮抗作用を併有する化合物、およびその排尿障害（排尿困難）の予防治療剤としての作用については、今まで何ら報告も示唆も開示もされていない。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

排尿障害治療作用を有することが知られている公知の化合物及びその併用に比べて、治療効果および利便性が高く、副作用の少ない、排尿障害、特に排尿困難の予防治療剤の開発を目的とする。

【0013】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、この様な現状に鑑み、排尿効率が低い新しい排尿障害予防治療剤、特に排尿困難の予防治療剤の探索研究を進め、鋭意検討した結果、式

【化 16】



〔式中の各記号の意義は後述する。〕で表される特異な化学構造のアミン化合物が、その特異な構造に基づいて予想外にもアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha 1$ 受容体拮抗作用を併有し、優れた膀胱の排尿機能改善作用(尿流率および排尿効率の改善作用)を示すと共に、排尿圧および血圧には影響を与えず、予想外にも優れた排尿障害、特に排尿困難の予防・治療作用等を有していることを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

【0014】

即ち、本発明は、

〔1〕アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha 1$ 拮抗作用を併有する化合物を含有してなる排尿障害予防治療剤、

〔2〕アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha 1$ 拮抗作用を併有する、式

【化17】



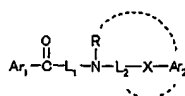
〔式中、Arは縮合していてもよい5または6員芳香環基を示し、該芳香環基は置換基を有していてもよく、Lは置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-10}$ アルキレン基を示し、Arとの間で環を形成していてもよく、Yは置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。〕で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる前記〔1〕記載の剤、

〔3〕Arが二環ないし四環式縮合ベンゼン環基である前記〔2〕記載の剤、

〔4〕前立腺肥大症に伴う排尿障害の予防治療剤である前記〔1〕記載の剤、

〔5〕式

【化18】



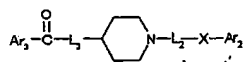
〔式中、 $\text{Ar}_1$ は置換基を有していてもよい二環ないし四環式縮合ベンゼン環基

を示し、 $L_1$ は置換基を有していてもよい $C_{4-6}$ アルキレン基を示し、 $L_2$ は置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基を示し、 $Ar_2$ との間で環を形成していてもよく、 $R$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 $Ar_2$ との間で環を形成していてもよく、 $X$ は結合手、酸素原子又は窒素原子を示し、 $Ar_2$ は置換基を有していてもよい芳香環基を示す。)で表される化合物又はその塩、

〔6〕 $Ar_1$ が二環ないし三環式縮合ベンゼン環基である前記〔5〕記載の化合物

〔7〕式

〔化19〕



〔式中、 $Ar_3$ はそれぞれ置換基を有していてもよいベンズイミダゾール環基、キナゾリン環基、1,4-ベンズオキサジン環基、または三環ないし四環式縮合ベンゼン環基を示し、 $L_3$ は置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基を示し、 $L_2$ は置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基を示し、 $Ar_2$ との間で環を形成していてもよく、 $X$ は結合手、酸素原子又は窒素原子を示し、 $Ar_2$ は置換基を有していてもよい芳香環基を示す。)で表される化合物又はその塩、

〔8〕前記〔5〕または〔7〕記載の化合物又はその塩のプロドラッグ、

〔9〕前記〔5〕または〔7〕記載の化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物などに関する。

【0015】

排尿障害のうち、例えば、前立腺肥大に伴う排尿障害は、肥大した前立腺による尿道の圧迫および、交感神経系の亢進による前立腺および尿道の機能的収縮に起因すると考えられている。その治療において、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の単独投与、すなわち尿道の閉塞状態で膀胱筋（排尿筋）の収縮力を増強させることは、高圧排尿を引き起こす危険がある。 $\alpha_1$ 受容体拮抗剤は前立腺および尿道の機能的収縮を改善する薬剤であり、高圧排尿の危険はないが、基本的

は降圧作用を有しているため起立性低血圧などの副作用を伴う。一方、本発明の排尿障害予防治療剤において用いられる「アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha_1$ 拮抗作用を併有する化合物」（以下、化合物Aと略記することもある）は、 $\alpha_1$ 拮抗作用に基づいて、尿道平滑筋を弛緩し、尿道抵抗を減弱させると同時に、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用に基づいて、膀胱筋（排尿筋）の収縮力を増強させる。従って、本発明の化合物Aを含有してなる排尿障害予防治療剤は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の単独投与に比べて、高圧排尿の危険がより少ない。また、 $\alpha_1$ 受容体拮抗剤の単独投与に比べて、より低用量で尿流率および排尿効率の改善効果を示し、そのため血圧への影響はより少ない。

次に、 $\alpha_1$ 受容体拮抗剤とアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の「併用治療」に対する、本発明で用いられる化合物Aの優位性について述べる。一般に、薬剤の体内動態は薬剤毎に異なるため、「併用治療」において最適な効果を得るためには、投与回数、投与タイミングなど細かな設定が必要となり、投与される患者および医師に負担がかかると共に、調剤等の手間が増える。また近年、薬剤の併用で薬物相互作用が起こる場合には、副作用が増強される可能性があること、場合によっては死亡事故が起きることが判明した。従って、「併用治療」においては、薬物相互作用について十分な注意を払う必要がある。一方、本発明で用いられる化合物Aは単剤で治療を行うことができるため、投与される患者および医師への負担や調剤等の手間を軽減できる上に、薬物相互作用の心配もなく、「併用治療」に比べて治療の面でも医療経済の面でもより好ましい。

本発明で用いられる化合物Aの有するアセチルコリンエステラーゼ阻害作用については、例えば後述のイン・ビトロ (in vitro) 酵素阻害試験1a) において、 $IC_{50}$ 値が $1\mu M$ 以下が好ましく、 $0.5\mu M$ 以下がより好ましい。

また、 $\alpha_1$ 受容体は $\alpha_{1A}$ 、 $\alpha_{1B}$ 、 $\alpha_{1D}$ の3種のサブタイプに分類されているが (Pharmacological Reviews, 1995, 47, 267)、ヒト前立腺では $\alpha_1$ 受容体の約70%が $\alpha_{1A}$ サブタイプであること、ヒト前立腺平滑筋収縮が $\alpha_{1A}$ サブタイプにより制御されていることが知られている (Journal of Urology, 1993, 150, 546; Molecular Pharmacology, 1994, 45, 703)。化合物Aの有する $\alpha_1$ 拮抗作用については、例えば後述のイン・ビトロ (in vitro) 試験1b) において、 $\alpha_{1A}$ 受

容体結合阻害活性の  $IC_{50}$  値が  $1 \mu M$  以下が好ましく、 $0.5 \mu M$  以下がより好ましい。

化合物Aにおける両作用のバランスについては、イン・ビトロ (in vitro) 試験において、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と  $\alpha_1$  ( $\alpha_{1A}$ ) 拮抗作用のそれぞれの  $IC_{50}$  値が、好ましくは例えば  $1:1000 \sim 1000:1$ 、より好ましくは  $1:100 \sim 100:1$ 、さらに好ましくは  $1:10 \sim 10:1$  の比率が挙げられる。さらに両作用のバランスは、イン・ビボ (in vivo) 試験でより正確に評価できる。具体的には、後述の試験2において、排尿圧に影響を与えず、尿流率および排尿効率の改善効果を示すこと、さらに改善効果を示す用量では血圧に影響を与えないことが好ましい。

#### 【0016】

本発明で用いられる化合物Aは、単一化合物でアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と  $\alpha_1$  拮抗作用を併有する化合物であれば、どのような分子構造の化合物でもよい。なかでも好ましくは、アンモニアの水素原子を炭化水素基で置換したアミン化合物であり、より好ましくは、第一級アミン化合物、第二級アミン化合物、第三級アミン化合物である。

本発明で用いられる化合物Aには、後述の化合物(I)、(Ia)又は(Ib)の塩やプロドラッグのように、塩になることによりアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と  $\alpha_1$  拮抗作用を併有する化合物に変換する化合物や、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と  $\alpha_1$  拮抗作用を併有する化合物に変換する化合物も含まれる。

具体的には、以下に記載する化合物が好ましい。

式

#### 【化20】



〔式中、Arは縮合していてもよい5または6員芳香環基を示し、該芳香環基は置換基を有していてもよく、Lは置換基を有していてもよい  $C_{1-10}$  アルキレン基

を示し、Ar との間で環を形成していてもよく、Y は置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。) で表される化合物 (以下、化合物 (I) と略記することもある) 又はその塩。

上記式中、Ar で示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基を示し、該芳香環基は置換基を有していてもよく」の「置換基」としては、例えば、(i) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(ii) ハロゲン原子 (例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨード等)、(iii) 低級アルキレンジオキシ基 (例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基等)、(iv) ニトロ基、(v) シアノ基、(vi) ヒドロキシ基、(vii) ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、(viii) シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基等)、(ix) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(x) アミノ基、(xi) モノ-低級アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等)、(xii) ジ-低級アルキルアミノ基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等)、(xiii) 5ないし7員環状アミノ基 (例えば、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基 (例、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等) 等)、(xiv) 低級アルキル-カルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基等)、(xv) 低級アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基等)、(xvi) 低級アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基等)、(xvii) カルボキシ基、(xviii) 低級アルキル-カルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基等)、(xix) シクロアルキル-カルボニル基 (例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、

シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル基等)、(xx)カルバモイル基、チオカルバモイル基、(xxi)モノ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル等のモノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基等)(xxii)ジ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル等のジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基等)、(xxiii)低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基等)、(xxiv)シクロアルキルスルホニル基(例えば、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル等の $C_{3-6}$ シクロアルキルスルホニル等)、(xxv)フェニル基、(xxvi)ナフチル基、(xxvii)モノ-フェニル-低級アルキル基(例えばベンジル、フェニルエチル等のモノ-フェニル- $C_{1-6}$ アルキル基等)、(xxviii)ジ-フェニル-低級アルキル基(例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチル等のジ-フェニル- $C_{1-6}$ アルキル基等)、(xxix)モノ-フェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基(例えばフェニルメチルカルボニルオキシ、フェニルエチルカルボニルオキシ等のモノ-フェニル- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基等)、(xxx)ジ-フェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、ジフェニルメチルカルボニルオキシ、ジフェニルエチルカルボニルオキシ等のジ-フェニル- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基等)、(xxxi)フェノキシ基、(xxxii)モノ-フェニル-低級アルキル-カルボニル基(例えばフェニルメチルカルボニル、フェニルエチルカルボニル等のモノ-フェニル- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基等)、(xxxiii)ジ-フェニル-低級アルキル-カルボニル基(例えば、ジフェニルメチルカルボニル、ジフェニルエチルカルボニル等のジ-フェニル- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基等)、(xxxiv)ベンゾイル基、(xxxv)フェノキシカルボニル基、(xxxvi)フェニル-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、フェニル-メチルカルバモイル、フェニル-エチルカルバモイル等のフェニル- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基等)、(xxxvii)フェニルカルバモイル基、(xxxviii)フェニル-低級アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、フェニル-メチルカルボニルアミノ、フェニル-エチルカルボ



ニルアミノ等のフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基等)、(xxxix) フェニル-低級アルキルアミノ基(例えば、フェニル-メチルアミノ、フェニル-エチルアミノ等のフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等)、(xxxx) フェニル-低級アルキルスルホニル基(例えば、フェニル-メチルスルホニル、フェニル-エチルスルホニル等のフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基等)、(xxxxi) フェニルスルホニル基、(xxxxii) フェニル-低級アルキルスルフィニル基(例えば、フェニル-メチルスルフィニル、フェニル-エチルスルフィニル等のフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基等)、(xxxxiii) フェニル-低級アルキルスルホニルアミノ基(例えば、フェニル-メチルスルホニルアミノ、フェニル-エチルスルホニルアミノ等のフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基等)、(xxxxiv) フェニルスルホニルアミノ基、(xxxxv) 5ないし7員環状アミノ-カルボニル基(例えば、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ-カルボニル基(例、(1-ピロリジニル)カルボニル、ピペリジノカルボニル、(1-ピペラジニル)カルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル基等)等)、(xxxxvi) 置換基を有していてもよいアミノスルホニル基(例えば、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル等)、(xxxxvii) 5ないし7員環状アミノ-スルホニル基(例えば、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ-スルホニル基(例、(1-ピロリジニル)スルホニル、ピペリジノスルホニル、(1-ピペラジニル)スルホニル、モルホリノスルホニル、チオモルホリノスルホニル基等)等)、(xxxxviii) アミノカルボニルオキシ基、(xxxxix) モノ-低級アルキルアミノカルボニルオキシ基(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、プロピルアミノカルボニルオキシ等のモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルオキシ基等)、(xxxxx) ジ-低級アルキルアミノカルボニルオキシ基(例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルオキシ基等)及び(xxxxxi) 5ないし7員環状アミノ-カルボニルオキシ基(例えば、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸

素原子及び硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノカルボニルオキシ基(例、(1-ピロリジニル)カルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ、(1-ピペラジニル)カルボニルオキシ、モルホリノカルボニルオキシ、チオモルホリノカルボニルオキシ基等)等) (前記 (xxv) ないし (xxxxiv) のフェニル基、ナフチル基、モノーフェニル低級アルキル基、ジフェニル低級アルキル基、モノーフェニル低級アルキルカルボニルオキシ基、ジフェニル低級アルキルカルボニルオキシ基、フェノキシ基、モノーフェニル低級アルキルカルボニル基、ジフェニル低級アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、フェノキシカルボニル基、フェニル低級アルキルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基、フェニル低級アルキルカルボニルアミノ基、フェニル低級アルキルアミノ基、フェニル低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル低級アルキルスルフィニル基、フェニル低級アルキルスルホニルアミノ基及びフェニルスルホニルアミノ基は、更に、例えば、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等)、低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ等)、ハロゲン原子(例えば、クロル、ブロム、ヨード等)、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノー $C_{1-6}$ アルキルアミノ等)、ジ低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ等)、ニトロ基、低級アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等の $C_{1-6}$ アルキルカルボニル等)、ベンゾイル基等から選ばれた1ないし4個の置換基を有していてもよい。)等が挙げられる。該フェニル基はこれらの置換基を1ないし4個有していてもよい。

## 【0017】

上記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、クロル、ブロム、ヨード等)を有していて

もよい低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）等が挙げられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

上記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、クロル、ブロム、ヨード等）を有していてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基等）等が挙げられ、具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

上記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、クロル、ブロム、ヨード等）を有していてもよい低級アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等の $C_{1-6}$ アルキルチオ基等）等が挙げられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

#### 【0018】

「縮合していてもよい5または6員芳香環基を示し、該芳香環基は置換基を有していてもよく」の「置換基」として好ましくは、(i) アミノ基、(ii) モノ

ー低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等）、(iii) ジー低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等）、(iv) 例えば1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基（例えば、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等）、(v) 低級アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基等）、(vi) 低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基等）、(vii) フェニル-低級アルキルアミノ（例えば、フェニル-メチルアミノ、フェニル-エチルアミノ等のフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ等）、(viii) フェニル-低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、フェニル-メチルスルホニルアミノ、フェニル-エチルスルホニルアミノ等のフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基等）、(ix) フェニルスルホニルアミノ基、(x) ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロル等）、(xi) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル等）及び(xii) ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシ等）等が挙げられ、特に、ジー低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等）、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基（例えば、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等）等が好ましい。

A<sub>r</sub>で示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基」の「5または6員芳香環基」としては、フェニル基、5または6員芳香族複素環基などが挙げられる。

該「5または6員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原

子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1~3個)を含む5または6員芳香族複素環基などが挙げられる。具体的には、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニルなどが挙げられる。

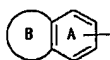
Arで示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基」の「5または6員芳香環基」が、例えば「フェニル基」の場合、該「フェニル基」が縮合する例としては、例えば、

- (1) 置換基を有していてもよい単環式複素環と縮合する場合、
- (2) 置換基を有していてもよい2環式複素環と縮合する、あるいは2つの同一又は異なった単環(但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である)と縮合する場合、及び
- (3) 置換基を有していてもよい3環式複素環と縮合する場合等が挙げられる。

#### 【0019】

上記(1)の「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有していてもよい」のフェニル基が単環式複素環と縮合する場合の具体例としては、例えば、式

#### 【化21】



〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環、及びB環は置換基を有していてもよい複素環を示す。〕で表される基等が挙げられる。

A環の置換基としては、上記の「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有していてもよい」の「置換基」等が挙げられ、その置換基数は1ないし3個である。

#### 【0020】

B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4

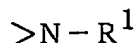
個含む4ないし14員（好ましくは5ないし9員）芳香族又は非芳香族複素環等が挙げられる。具体的には例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアゾリジン、イソオキサゾール、イミダゾリン等が挙げられる。このうち、1個のヘテロ原子あるいは同一又は異なる2個のヘテロ原子を含有する5ないし9員環の非芳香族複素環（例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン等）等が好ましい。特に、(1)例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有する非芳香族複素環、(2)1個の窒素原子と窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1個のヘテロ原子とを含有する非芳香族複素環等が好ましい。

B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」としては、例えば (i) ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨード等）、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキシ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) 低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等）(vii) 低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基等）、(viii) 低級アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等のC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基等）、(ix) アミノ基、(x) モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等）、(xi) ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等）、(xii) 例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基（例えば、1-ピロリジニル、ピペリジ

ノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等)、(xiii) 低級アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基等)、(xiv) 低級アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基等)、(xv) 低級アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基等)、(xvi) カルボキシ基、(xvii) 低級アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基等)、(xviii) カルバモイル基、(xix) モノ-低級アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基等)、(xx) ジ-低級アルキルカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基等)、(xxi) 低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基等)等から選ばれた1ないし5個が用いられる。中でも、オキソ基、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等)等が好ましい。特にオキソ基等が好ましい。

## 【0021】

B環が環中に窒素原子を有する場合、例えば、B環は環中に式



〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される基を有していてもよい。更に、B環は上記置換基(i)ないし(xxi)を1ないし3個有していてもよい。

R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、炭化水素化合物から水素原子を1個除いた基を示し、その例としては、例えば以下のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、これらの組み合わせの基等が挙げられる。このうち、C<sub>1-16</sub>

炭化水素基等が好ましい。

- (1) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）
- (2) アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等）
- (3) アルキニル基（例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニル基等）
- (4) シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル基等）
- (5) 架橋環式低級飽和炭化水素基（例えば、ビスクロ〔3.2.1〕オクト-2-イル、ビスクロ〔3.3.1〕ノン-2-イル、アダマンタン-1-イル等の架橋環式 $C_{8-14}$ 飽和炭化水素基等）
- (6) アリール基（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピフェニル、2-インデニル、2-アンスリル等の $C_{6-14}$ アリール基等、好ましくはフェニル基等）
- (7) アラルキル基（例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル等のフェニル- $C_{1-10}$ アルキル； $\alpha$ -ナフチルメチル等のナフチル- $C_{1-6}$ アルキル；ジフェニルメチル、ジフェニルエチル等のジフェニル- $C_{1-3}$ アルキル等の $C_{7-16}$ アラルキル基等）
- (8) アリール-アルケニル基（例えばスチリル、シンナミル、4-フェニル-2-ブテニル、4-フェニル-3-ブテニル等のフェニル- $C_{2-12}$ アルケニル等の $C_{6-14}$ アリール- $C_{2-12}$ アルケニル基等）
- (9) アリール- $C_{2-12}$ アルキニル基（例えば、フェニルエチニル、3-フェニル-2-プロピニル、3-フェニル-1-プロピニル等のフェニル- $C_{2-12}$ アルキニル等の $C_{6-14}$ アリール- $C_{2-12}$ アルキニル基等）
- (10) シクロアルキル-アルキル基（例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル等）



チル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロブチルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロプロピルペンチル、シクロブチルペンチル、シクロペンチルペンチル、シクロヘキシルペンチル、シクロヘプチルペンチル、シクロプロピルヘキシル、シクロブチルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシル等の $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル基等)

(11) アリール-アリール- $C_{1-10}$ アルキル基 (例えばビフェニルメチル、ビフェニルエチル等)

#### 【0022】

$R^1$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」の好ましいものとしては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{7-16}$ アラルキル基等である。更に好ましくは $C_{7-10}$ アラルキル基 (例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル等のフェニル- $C_{1-4}$ アルキル等) 等である。

$R^1$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、(i) ハロゲン原子 (例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨード等)、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキシ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(vii) ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、(viii) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(ix) アミノ基、(x) モノ-低級アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基等)、(xi) ジ-低級アルキルアミノ基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基等)、(xii) 例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基 (例えば、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等)、(xiii) 低

級アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基等）、(xiv) 低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基等）、(xv) 低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基等）、(xvi) カルボキシ基、(xvii) 低級アルキル-カルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基等）、(xviii) カルバモイル基、チオカルバモイル基、(xix) モノ-低級アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基等）、(xx) ジ-低級アルキル-カルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基等）、(xxi) 低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基等）、(xxii) 低級アルコキシカルボニル-低級アルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニル（ジメチル）メチル、エトキシカルボニル（ジメチル）メチル、tert-ブトキシカルボニル（ジメチル）メチル等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル- $C_{1-6}$ アルキル基等）、(xxiii) カルボキシ-低級アルキル基（例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシ（ジメチル）メチル等のカルボキシ- $C_{1-6}$ アルキル基等）、(xxiv) 置換基を有してもよい複素環基、(xxv)  $C_{6-14}$ アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等）、(xxvi)  $C_{7-16}$ アラルキル基（例えば、ベンジル等）、(xxvii) 置換基を有してもよいウレイド基（例えば、ウレイド、3-メチルウレイド、3-エチルウレイド、3-フェニルウレイド、3-（4-フルオロフェニル）ウレイド、3-（2-メチルフェニル）ウレイド、3-（4-メトキシフェニル）ウレイド、3-（2,4-ジフルオロフェニル）ウレイド、3-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]ウレイド、3-ベンジルウレイド、3-（1-ナフチル）ウレイド、3-（2-

ビフェニル) ウレイド等)、(xxviii) 置換基を有していてもよいチオウレイド基 (例えば、チオウレイド、3-メチルチオウレイド、3-エチルチオウレイド、3-フェニルチオウレイド、3-(4-フルオロフェニル) チオウレイド、3-(4-メチルフェニル) チオウレイド、3-(4-メトキシフェニル) チオウレイド、3-(2, 4-ジクロロフェニル) チオウレイド、3-ベンジルチオウレイド、3-(1-ナフチル) チオウレイド等)、(xxix) 置換基を有していてもよいアミジノ基 (例えば、アミジノ、 $N^1$ -メチルアミジノ、 $N^1$ -エチルアミジノ、 $N^1$ -フェニルアミジノ、 $N^1$ ,  $N^1$ -ジメチルアミジノ、 $N^1$ ,  $N^2$ -ジメチルアミジノ、 $N^1$ -メチル- $N^1$ -エチルアミジノ、 $N^1$ ,  $N^1$ -ジエチルアミジノ、 $N^1$ -メチル- $N^1$ -フェニルアミジノ、 $N^1$ ,  $N^1$ -ジ(4-ニトロフェニル) アミジノ等)、(xxx) 置換基を有していてもよいグアニジノ基 (例えば、グアニジノ、3-メチルグアニジノ、3, 3-ジメチルグアニジノ、3, 3-ジエチルグアニジノ等)、(xxxi) 置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基 (例えば、(1-ピロリジニル)カルボニル、ピペリジノカルボニル、(4-メチルピペリジノ)カルボニル、(4-フェニルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンジルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンゾイルピペリジノ)カルボニル、[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]カルボニル、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル、(4-フェニル-1-ピペラジニル)カルボニル、[4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル、(4-ベンジル-1-ピペラジニル)カルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル等)、(xxxii) 置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基 (例えば、アミノチオカルボニル、メチルアミノチオカルボニル、ジメチルアミノチオカルボニル等)、(xxxiii) 置換基を有していてもよいアミノスルホニル基 (例えば、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル等)、(xxxiv) 置換基を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ (例えば、フェニルスルホニルアミノ、(4-メチルフェニル)スルホニルアミノ、(4-クロロフェニル)スルホニルアミノ、(2, 5-ジクロロフェニル)スルホニルアミノ、(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ、(4-アセチルアミノフェニル)スルホニルアミノ、(4-ニトロフェニル)フェニルスルホニルアミノ等

)、(xxxv) スルホ基、(xxxvi) スルフィノ基、(xxxvii) スルフェノ基、(xxxviii)  $C_{1-6}$  アルキルスルホ基 (例えば、メチルスルホ、エチルスルホ、プロピルスルホ等)、(xxxix)  $C_{1-6}$  アルキルスルフィノ基 (例えば、メチルスルフィノ、エチルスルフィノ、プロピルスルフィノ等)、(xxxx)  $C_{1-6}$  アルキルスルフェノ基 (例えば、メチルスルフェノ、エチルスルフェノ、プロピルスルフェノ等)、(xxxxi) ホスホノ基、(xxxxii) ジー $C_{1-6}$  アルコキシホスホリル基 (例えば、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリル等)、(xxxxiii) アミノカルボニルオキシ基、(xxxxxi) モノー低級アルキルアミノカルボニルオキシ基 (例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、プロピルアミノカルボニルオキシ等のモノー $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルオキシ基等)、(xxxxxii) ジー低級アルキルアミノカルボニルオキシ基 (例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ等のジー $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルオキシ基等) 及び (xxxxxiii) 5 ないし 7 員環状アミノーカルボニルオキシ基 (例えば、1 個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個有していてもよい 5 ないし 7 員環状アミノーカルボニルオキシ基 (例、(1-ピロリジニル) カルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ、(1-ピペラジニル) カルボニルオキシ、モルホリノカルボニルオキシ、チオモルホリノカルボニルオキシ基等) 等) 等から選ばれた 1 ないし 5 個 (好ましくは 1 ないし 3 個) が挙げられる。

このうち好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいアルキル基、ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシーカルボニル基、カルバモイル基、アミノチオカルボニル基、モノー $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基、アミノ基、モノー $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、5 ないし 7 員環状アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

【0023】

上記「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし6個（好ましくは1ないし4個）を含む5ないし14員（単環式又は2ないし4環式）複素環から水素原子を1個除去してできる基等が用いられる。

単環式複素環基としては、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアゾリジン、イソオキサゾール、イミダゾリン、トリアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、オキサチアジアゾール、トリアジン、テトラゾール等の単環式複素環から水素原子を1個除去してできる基等が挙げられる。

2環式複素環としては、例えば、インドール、ジヒドロインドール、イソインドール、ジヒドロイソインドール、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、テトラヒドロベンズオキサゼピン、キナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキソール、ベンゾチアジン、イミダゾピリジン等の2環式複素環から水素原子を1個除去してできる基等が用いられる。

3又は4環式複素環基としては、アクリジン、テトラヒドロアクリジン、ピロロキノリン、ピロロインドール、シクロペントインドール、イソインドロベンズアゼピン等の3又は4環式複素環から水素原子を1個除去してできる基等が挙げられる。

【0024】

該「複素環基」としては、単環又は2環式複素環から水素原子を1個除去して

できる基等が好ましい。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては上記B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」が挙げられ、その置換基数は1ないし5個である。

$R^1$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」として好ましくは、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ニトロ、シアノ及びヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基（好ましくはベンジル等）等が挙げられる。

上記 $R^1$ で示される「アシル基」としては、例えば、式：

$-(C=O)-R^2$ 、 $-(C=O)-OR^2$ 、 $-(C=O)-NR^2R^3$ 、 $-SO_2-R^2$ 、 $-SO-R^2$ 、 $-(C=S)-OR^2$  又は  $-(C=S)NR^2R^3$  [式中、 $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) 置換基を有していてもよい炭化水素基又は (iii) 置換基を有していてもよい複素環基を示すか、 $R^2$ と $R^3$ とは互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素環基を形成してもよい。] で表されるアシル基等が挙げられる。

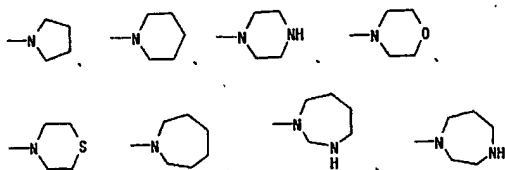
このうち好ましくは、式： $-(C=O)-R^2$ 又は  $-(C=O)-NR^2R^3$  [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表されるアシル基である。

【0025】

$R^2$ 又は $R^3$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」は、上記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものがそれぞれ挙げられる。

$R^2$ と $R^3$ とで形成される「置換基を有していてもよい含窒素環基」としては、炭素原子及び1個の窒素原子以外に、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員（好ましくは5ないし7員）の含窒素飽和複素環基等が挙げられる。より具体的には、例えば、式

## 【化 22】



で表される基等が挙げられる。

## 【0026】

該「置換基を有していてもよい含窒素環基」の「置換基」としては、上記B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」と同様のものが挙げられ、その置換基数は1ないし5個である。

$R^2$ 及び $R^3$ として、好ましくは、(i) 水素原子、(ii) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、(iii)  $C_{1-6}$ アルキル及び $C_{1-6}$ アルコキシから選ばれた置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{6-10}$ アリール、(iii)  $C_{7-16}$ アラルキル（例、ベンジル等）、(iv) 5又は6員複素環基（例、ピリジル、チエニル、フリル等）等が挙げられる。

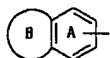
上記 $R^1$ で示される「アシル基」として、好ましくは、ホルミル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル等）、5又は6員複素環カルボニル（例、ピリジルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニル等）、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等）、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル（例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等）、 $C_{6-10}$ アリールスルホニル（例、ベンゼンスルホニル、ナフチルスルホニル等）等が挙げられる。

$R^1$ は、好ましくは、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル等である。

## 【0027】

上記式

## 【化23】



で表される基の具体例としては、2, 3-ジヒドロベンゾフラン; 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラン; 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール; 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン; 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール; 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン等のベンズアゼピン; 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアゾシン、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2-ベンズアゾシン、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-ベンズアゾシン等のベンズアゾシン; 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-1-ベンズアゾニン、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-2-ベンズアゾニン、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-3-ベンズアゾニン、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-4-ベンズアゾニン等のベンズアゾニン; 2, 3-ジヒドロベンズオキサゾール等のベンズオキサゾール; 2, 3-ジヒドロベンゾチアゾール等のベンゾチアゾール; 2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール等のベンズイミダゾール; 3, 4-ジヒドロ-1H-2, 1-ベンズオキサジン、3, 4-ジヒドロ-1H-2, 3-ベンズオキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 2-ベンズオキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン等のベンズオキサジン; 3, 4-ジヒドロ-1H-2, 1-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-1H-2, 3-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 2-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンゾチアジン等のベンゾチアジン; 1, 2, 3, 4-テトラヒドロシンノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロフタラジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン、1, 2



, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン等のベンゾジアジン; 3, 4-ジヒドロ-  
 1, 2-ベンズオキサチン、3, 4-ジヒドロ-2, 1-ベンズオキサチン  
 、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサチン、1, 4-ジヒドロ-2, 3-  
 -ベンズオキサチン、4H-1, 3-ベンズオキサチン、4H-3, 1-ベ  
 ンズオキサチン等のベンズオキサチン; 3, 4-ジヒドロ-1, 2-ベンゾ  
 ジオキシン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン、1, 4-ジヒドロ  
 -2, 3-ベンゾジオキシン、4H-1, 3-ベンゾジオキシン等のベンゾジオ  
 キシン; 3, 4-ジヒドロ-1, 2-ベンズジチン、2, 3-ジヒドロ-1,  
 4-ベンズジチン、1, 4-ジヒドロ-2, 3-ベンズジチン、4H-1,  
 3-ベンズジチン等のベンズジチン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1,  
 2-ベンズオキサゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 3-ベンズオキ  
 サゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンズオキサゼピン、2,  
 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンズオキサゼピン、1, 3, 4, 5-テ  
 トラヒドロ-2, 1-ベンズオキサゼピン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2  
 , 3-ベンズオキサゼピン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 4-ベンズオ  
 キサゼピン、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3, 1-ベンズオキサゼピン、1  
 , 2, 4, 5-テトラヒドロ-3, 2-ベンズオキサゼピン、1, 2, 3, 5-  
 テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン等のベンズオキサゼピン; 2, 3,  
 4, 5-テトラヒドロ-1, 2-ベンゾチアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒ  
 ドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベ  
 ンゾチアゼピン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 1-ベンゾチアゼピン、  
 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 4-ベンゾチアゼピン、1, 2, 4, 5-  
 テトラヒドロ-3, 1-ベンゾチアゼピン、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3  
 , 2-ベンゾチアゼピン、1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチア  
 ゼピン等のベンゾチアゼピン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 2-  
 ベンゾチアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 3-ベンゾジ  
 ゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン、2  
 , 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン、2, 3, 4,  
 5-テトラヒドロ-1H-2, 3-ベンゾジアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラ

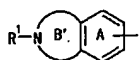
ヒドロ-1H-2, 4-ベンゾジアゼピン等のベンゾジアゼピン; 4, 5-ジヒドロ-1, 3-ベンゾジオキセピン, 4, 5-ジヒドロ-3H-1, 2-ベンゾジオキセピン, 2, 3-ジヒドロ-5H-1, 4-ベンゾジオキセピン, 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン, 4, 5-ジヒドロ-1H-2, 3-ベンゾジオキセピン, 1, 5-ジヒドロ-2, 4-ベンゾジオキセピン等のベンゾジオキセピン; 4, 5-ジヒドロ-1H-2, 3-ベンゾチエピン, 1, 5-ジヒドロ-2, 4-ベンゾジチエピン, 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジチエピン, 2, 3-ジヒドロ-5H-1, 4-ベンゾジチエピン等のベンゾジチエピン, 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンズオキサゾシン, 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 6-ベンズオキサゾシン等のベンズオキサゾシン; 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾチアゾシン, 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 6-ベンゾチアゾシン等のベンゾチアゾシン; 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1, 6-ベンゾジアゾシン等のベンゾジアゾシン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 6-ベンズオキサチオシン等のベンズオキサチオシン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 6-ベンゾジオキソシン等のベンゾジオキソシン; 1, 3, 5-ベンゾトリオキセピン, 5H-1, 3, 4-ベンゾトリオキセピン等のベンゾトリオキセピン; 3, 4-ジヒドロ-1H-5, 2, 1-ベンズオキサチアゼピン, 3, 4-ジヒドロ-2H-5, 1, 2-ベンズオキサチアゼピン, 4, 5-ジヒドロ-3, 1, 4-ベンズオキサチアゼピン, 4, 5-ジヒドロ-3H-1, 2, 5-ベンズオキサチアゼピン等のベンズオキサチアゼピン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 3, 4-ベンズオキサジアゼピン等のベンズオキサジアゼピン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 3, 5-ベンズチアジアゼピン等のベンズチアジアゼピン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 2, 5-ベンゾトリアゼピン等のベンゾトリアゼピン; 4, 5-ジヒドロ-1, 3, 2-ベンゾオキサチエピン, 4, 5-ジヒドロ-1H-2, 3-ベンズオキサチエピン, 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンズオキサチエピン, 4, 5-ジヒドロ-3H-1, 2-ベンズオキサチエピン, 4, 5-ジヒドロ-3H-2, 1-ベンズオキサチエピン, 2, 3-ジヒドロ-5H-1, 4-ベンズオキサチエピン, 2

、3-ジヒドロ-5H-4,1-ベンズオキサチエピン等、とりわけ2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2,3-ジヒドロ-1H-インドール、2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピン等の2環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基等が挙げられる。

【0028】

このうち、好ましい例としては式

【化24】



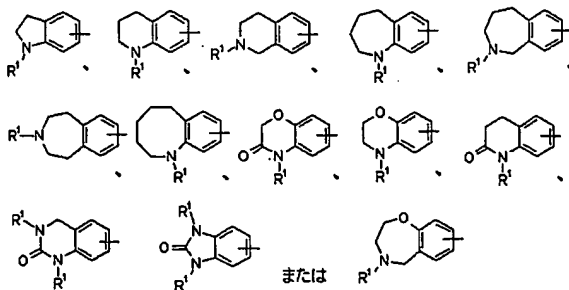
〔式中、B'環はオキシ基で更に置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環、その他の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基等が挙げられる。

【0029】

該「オキシ基で更に置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」の「5ないし9員の含窒素複素環」としては、炭素原子及び1個の窒素原子以外に、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環等が挙げられ、5ないし9員の非芳香族含窒素複素環（例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン等）等が好ましく用いられる。

このうち、より好ましい例としては、式

【化25】

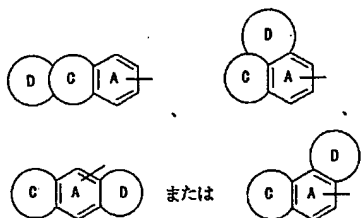


〔式中、 $R^1$ は前記と同意義を示す。〕で表される基等が挙げられる。

## 【0030】

上記(2)の「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有していてもよい」のフェニル基が置換基を有していてもよい2環式複素環と縮合する、あるいは2つの同一又は異なった単環(但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である)と縮合する場合の具体例としては、例えば、式

## 【化26】



〔式中、A環は上記と同意義、C環及びD環の一方は置換基を有していてもよい複素環、他方は置換基を有していてもよい5ないし9員環を示す。〕で表される基等が挙げられる。

## 【0031】

C環又はD環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」が挙げられる。

C環又はD環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員環」の「5ないし9員環」は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよく、例えば、5ないし9員複素環(例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン等)、5ないし9員炭素環(例えば、ベンゼン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキ

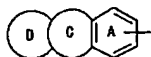
サン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン等)等が挙げられる。このうち、5ないし7員環が好ましい。中でも、ベンゼン、シクロヘキサン等が好ましい。

「置換基を有していてもよい5ないし9員環」の「置換基」としては、上記B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

【0032】

上記式

【化27】



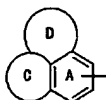
〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、カルバゾール、1, 2, 3, 4, 4a, 9a-ヘキサヒドロカルバゾール、9, 10-ジヒドロアクリジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔b, f〕アゼピン、5, 6, 7, 12-テトラヒドロジベンズ〔b, g〕アゾシン、6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔b, e〕アゼピン、6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔c, e〕アゼピン、5, 6, 11, 12-テトラヒドロジベンズ〔b, f〕アゾシン、ジベンゾフラン、9H-キサンテン、10, 11-ジヒドロジベンズ〔b, f〕オキセピン、6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔b, g〕オキソシン、ジベンゾチオフェン、9H-チオキサンテン、10, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, f〕チエピン、6, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕チエピン、6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ〔b, g〕チオシン、10H-フェノチアジン、10H-フェノキサジン、5, 10-ジヒドロフェナジン、10, 11-ジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン、10, 11-ジヒドロジベンズ〔b, f〕〔1, 4〕オキサゼピン、2, 3, 5, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ〔2, 1-b〕〔3〕ベンズアゼピン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕ジアゼピン、5, 11-ジ

ヒドロジベンズ [b, e] [1, 4] オキサゼピン、5, 11-ジヒドロジベン  
 ソ [b, f] [1, 4] チアゼピン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンソ [b, e] [1, 4] ジアゼピン、1, 2, 3, 3a, 8, 8a-ヘキサヒドロピ  
 ロロ [2, 3-b] インドール等の3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除  
 去してできる基が挙げられる。

【0033】

上記式

【化28】

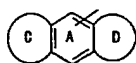


〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、1H  
 , 3H-ナフト [1, 8-cd] [1, 2] オキサジン、ナフト [1, 8-de]  
 ]-1, 3-オキサジン、ナフト [1, 8-de]-1, 2-オキサジン、1,  
 2, 2a, 3, 4, 5-ヘキサヒドロベンズ [cd] インドール、2, 3, 3a  
 , 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [de] キノリン、4H-ピロロ [3, 2, 1-ij]  
 キノリン、1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3, 2, 1-ij]  
 キノリン、5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 2, 1-ij]  
 キノリン、1H, 5H-ベンゾ [ij] キノリジン、アゼピノ [3, 2, 1-hi]  
 インドール、1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 2, 1-hi]  
 インドール、1H-ピリド [3, 2, 1-jk] [1] ベンズア  
 ゼピン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 2, 1-jk] [1]  
 ベンズアゼピン、1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [3, 2, 1-jk]  
 [1] ベンズアゼピン、2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズ [de]  
 イソキノリン、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7-オクタヒドロナフト  
 [1, 8-bc] アゼピン、2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1H-  
 ピリド [3, 2, 1-jk] [1] ベンズアゼピン等の3環式縮合ベンゼン環か  
 ら水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0034】

上記式

【化29】

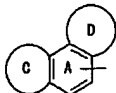


〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロベンゾ〔1, 2-b:4, 5-b'〕ジピロール、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロシクロペント〔f〕インドール等の3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0035】

上記式

【化30】

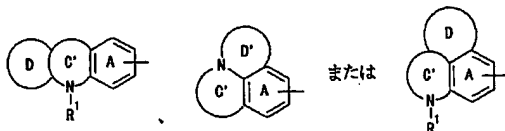


〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、1, 2, 3, 6, 7, 8-ヘキサヒドロシクロペント〔e〕インドール、2, 3, 4, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ〔f〕キノリン等の3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0036】

このうち、式

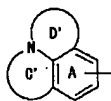
【化31】



〔式中、C'環及びD'環は、それぞれオキソ基で更に置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環、その他の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される

基等が好ましい。このうち式

【化32】



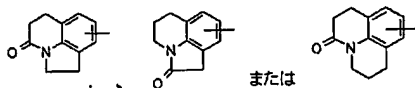
〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基等が更に好ましい。

【0037】

C'環又はD'環で示される「オキシ基で更に置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」は、B'環で示される「オキシ基で更に置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」と同様のものが挙げられる。

中でもより好ましくは、式

【化33】

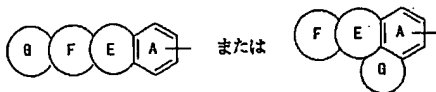


で表される基等が挙げられる。

【0038】

上記(3)の「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有していてもよい」のフェニル基が置換基を有していてもよい3環式複素環と縮合する場合の具体例としては、例えば、式

【化34】



〔式中、A環は上記と同意義、E環、F環及びG環の少なくとも一つの環は置換基を有していてもよい複素環、その他の環は置換基を有していてもよい5ないし9員環を示す。〕で表される基等が挙げられる。

E環、F環又はG環で示される「置換基を有していてもよい複素環」及び「置換基を有していてもよい5ないし9員環」は、B環又はC環で示される「置換基



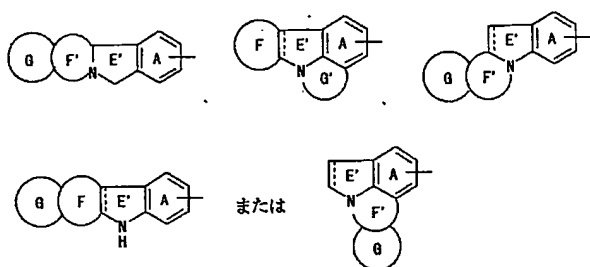
を有していてもよい複素環」及び「置換基を有していてもよい5ないし9員環」がそれぞれ挙げられる。

【0039】

このうち、好ましくは

(i) 式

【化35】



〔式中、A環は前記と同意義、E'環、F'環及びG'環は、それぞれオキシ基で更に置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環、及び --- は単結合又は二重結合を示す。〕で表される基、

【0040】

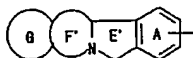
(ii) 例えば、フルオランテン、アセフェナントリレン、アセアントリレン、トリフェニレン、ピレン、クリセン、ナフタセン、プレイアデン、ベンゾ[a]アントラセン、インデノ[1, 2-a]インデン、シクロペンタ[a]フェナントレン、ピリド[1', 2': 1, 2]イミダゾ[4, 5-b]キノキサリン、1H-2-オキサピレン、スピロ[ピペリジン-4, 9'-キサンテン]等の環から水素原子を1個除去してできる基、及びこれらのジヒドロ体、テトラヒドロ体、ヘキサヒドロ体、オクタヒドロ体、デカヒドロ体等が挙げられる。

E'環、F'環及びG'環で示される「オキシ基で更に置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」は、B'環で示される「オキシ基で更に置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」と同様のものが挙げられる。

【0041】

上記式

【化 36】



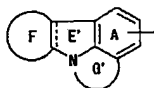
〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、2H-イソインドロ〔2,1-e〕プリン, 1H-ピラゾロ〔4', 3': 3, 4〕ピリド〔2,1-a〕イソインドール, 1H-ピリド〔2', 3': 4, 5〕イミダゾ〔2,1-a〕イソインドール, 2H, 6H-ピリド〔1', 2': 3, 4〕イミダゾ〔5,1-a〕イソインドール, 1H-イソインドロ〔2,1-a〕ベンズイミダゾール, 1H-ピリド〔3', 4': 4, 5〕ピロロ〔2,1-a〕イソインドール, 2H-ピリド〔4', 3': 4, 5〕ピロロ〔2,1-a〕イソインドール, 1H-イソインドロ〔2,1-a〕インドール, 2H-イソインドロ〔1,2-a〕イソインドール, 1H-シクロペンタ〔4, 5〕ピリミド〔2,1-a〕イソインドール, 2H, 4H-ピラノ〔4', 3': 4, 5〕〔1,3〕オキサジノ〔2,3-a〕イソインドール, 2H-イソインドロ〔2,1-a〕〔3,1〕ベンズオキサジン, 7H-イソインドロ〔1,2-b〕〔1,3〕ベンズオキサジン, 2H-ピリド〔2', 1': 3, 4〕ピラジノ〔2,1-a〕イソインドール, ピリド〔2', 3': 4, 5〕ピリミド〔2,1-a〕イソインドール, ピリド〔3', 2': 5, 6〕ピリミド〔2,1-a〕イソインドール, 1H-ピリド〔1', 2': 3, 4〕ピリミド〔2,1-a〕イソインドール, イソインドロ〔2,1-a〕キナゾリン, イソインドロ〔2,1-a〕キノキサリン, イソインドロ〔1,2-a〕イソキノリン, イソインドロ〔2,1-b〕イソキノリン, イソインドロ〔2,1-a〕キノリン, 6H-オキサジノ〔3', 4': 3, 4〕〔1,4〕ジアゼピノ〔2,1-a〕イソインドール, アゼピノ〔2', 1': 3, 4〕ピラジノ〔2,1-a〕イソインドール, 2H, 6H-ピリド〔2', 1': 3, 4〕〔1,4〕ジアゼピノ〔2,1-a〕イソインドール, 1H-イソインドロ〔1,2-b〕〔1,3,4〕ベンゾトリアゼピン, 2H-イソインドロ〔2,1-a〕〔1,3,4〕ベンゾトリアゼピン, イソインドロ〔2,1-d〕〔1,4〕ベンズオキサゼピン, 1H-イソインドロ〔2,1-b〕〔2,4〕ベンゾジアゼピン, 1H-イソインドロ〔2,1-c〕〔2,

3] ベンゾジアゼピン, 2H-イソインドロ [1,2-a] [2,4] ベンゾジアゼピン, 2H-イソインドロ [2,1-d] [1,4] ベンゾジアゼピン, 5H-インドロ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン, 2H-イソインドロ [1,2-a] [2] ベンズアゼピン, 2H-イソインドロ [1,2-b] [3] ベンズアゼピン, 2H-イソインドロ [2,1-b] [2] ベンズアゼピン, 2H-イソインドロ [1,2-b] [1,3,4] ベンゾオキサジアゾシン, イソインドロ [2,1-b] [1,2,6] ベンソトリアゾシン, 5H-4,8-メタノ-1H- [1,5] ジアザシクロウンデシノ [1,11-a] インドール等の4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0042】

上記式

【化37】



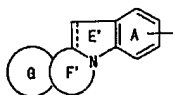
〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、1H-, 4H-ピロロ [3', 2': 4,5] ピロロ [3,2,1-ij] キノリン, ピロロ [3,2,1-jk] カルバゾール, 1H-フロ [2', 3': 4,5] ピロロ [3,2,1-ij] キノリン, 1H-, 4H-シクロペンタ [4,5] ピロロ [1,2,3-de] キノキサリン, 1H-, 4H-シクロペンタ [4,5] ピロロ [3,2,1-ij] キノリン, ピリド [3', 4': 4,5] ピロロ [1,2,3-de] ベンズオキサジン, [1,4] オキサジノ [2,3,4-jk] カルバゾール, 1H-, 3H- [1,3] オキサジノ [5,4,3-jk] カルバゾール, ピリド [3', 4': 4,5] ピロロ [1,2,3-de] [1,4] ベンゾチアジン, 4H-ピロロ [3,2,1-de] フェナンスリジン, 4H-, 5H-ピリド [3,2,1-de] フェナンスリジン, 1H-, 4H-3a-, 6a-ジアザフルオロアンテン, 1-オキサー-4,6a-ジアザフルオロアンテン, 4-オキサー-2-, 10b-ジアザフルオロアンテン, 1-チア-4-, 6a-ジアザフルオロアンテン, 1H-ピラジノ [3,2,1-jk] カルバゾール, 1H-インドロ [3,2,1-de] [1,5] ナフチリジン, ベンゾ [b]

ピラノ〔2,3,4-hi〕インドリジン, 1H, 3H-ベンゾ〔b〕ピラノ〔3,4,5-hi〕インドリジン, 1H, 4H-ピラノ〔2', 3': 4,5〕ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン, 1H, 3H-ベンゾ〔b〕チオピラノ〔3,4,5-hi〕インドリジン, 1H-ピリド〔3,2,1-jk〕カルバゾール, 4H-3-オキサ-1,1b-アザシクロヘプタ〔jk〕フルオレン, 2H-アゼピノ〔1', 2': 1,2〕ピリミジノ〔4,5-b〕インドール, 1H, 4H-シクロヘプタ〔4,5〕ピロロ〔1,2,3-de〕キノキサリン, 5H-ピリド〔3', 4': 4,5〕ピロロ〔1,2,3-ef〕〔1,5〕ベンズオキサゼピン, 4H-ピリド〔3', 4': 4,5〕ピロロ〔3,2,1-jk〕〔4,1〕ベンゾチアゼピン, 5H-ピリド〔3', 4': 4,5〕ピロロ〔1,2,3-ef〕〔1,5〕ベンゾチアゼピン, 5H-ピリド〔4', 3': 4,5〕ピロロ〔1,2,3-ef〕〔1,5〕ベンゾチアゼピン, 〔1,2,4〕トリアゼピノ〔6,5,4-jk〕カルバゾール, 〔1,2,4〕トリアゼピノ〔6,7,1-jk〕カルバゾール, 〔1,2,5〕トリアゼピノ〔3,4,5-jk〕カルバゾール, 5H-〔1,4〕オキサゼピノ〔2,3,4-jk〕カルバゾール, 5H-〔1,4〕チアゼピノ〔2,3,4-jk〕カルバゾール, 〔1,4〕ジアゼピノ〔3,2,1-jk〕カルバゾール, 〔1,4〕ジアゼピノ〔6,7,1-jk〕カルバゾール, アゼピノ〔3,2,1-jk〕カルバゾール, 1H-シクロオクタ〔4,5〕ピロロ〔1,2,3-de〕キノキサリン, 1H-シクロオクタ〔4,5〕ピロロ〔3,2,1-ij〕キノリン等の4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0043】

上記式

【化38】



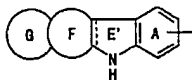
〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、1H-インドロ〔1,2-a〕ベンズイミダゾール, 1H-インドロ〔1,2-b〕インダゾール, ピロロ〔2', 1': 3,4〕ピラジノ〔1,2-a〕インドール, 1H

, 5H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-a] インドール, 2H-ピリド [2', 3' : 3, 4] ピロロ [1, 2-a] インドール, 1H-ピロロ [2', 3' : 3, 4] ピリド [1, 2-a] インドール, 1H-インドロ [1, 2-a] インドール, 6H-イソインドロ [2, 1-a] インドール, 6H-インドロ [1, 2-c] [1, 3] ベンズオキサジン, 1H-インドロ [1, 2-b] [1, 2] ベンゾチアジン, ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 6-a] インドール, ピラジノ [2', 3' : 3, 4] ピリド [1, 2-a] インドール, 6H-ピリド [1', 2' : 3, 4] ピリミド [1, 6-a] インドール, インドロ [1, 2-b] シンノリン, インドロ [1, 2-a] キナゾリン, インドロ [1, 2-c] キナゾリン, インドロ [2, 1-b] キナゾリン, インドロ [1, 2-a] キノキサリン, インドロ [1, 2-a] [1, 8] ナフチリジン, インドロ [1, 2-b] -2, 6-ナフチリジン, インドロ [1, 2-b] [2, 7] ナフチリジン, インドロ [1, 2-b] -1, 7-ナフチリジン, インドロ [1, 2-b] イソキノリン, インドロ [2, 1-a] イソキノリン, インドロ [1, 2-a] キノリン, 2H, 6H-ピリド [2', 1' : 3, 4] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2-a] インドール, 1H-インドロ [2, 1-c] [1, 4] ベンゾジアゼピン, 2H-インドロ [1, 2-d] [1, 4] ベンゾジアゼピン, 2H-インドロ [2, 1-a] [2, 3] ベンゾジアゼピン, 2H-インドロ [2, 1-b] [1, 3] ベンゾジアゼピン, 1H-インドロ [1, 2-b] [2] ベンズアゼピン, 2H-インドロ [1, 2-a] [1] ベンズアゼピン, 2H-インドロ [2, 1-a] [2] ベンズアゼピン, インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾジアゾシン, インドロ [2, 1-b] [3] ベンズアゾシン等の4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0044】

上記式

【化39】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、1H-イミダゾ〔1', 2': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, 1H-イミダゾ〔1', 2': 1, 6〕ピリド〔4, 3-b〕インドール, 1H-イミダゾ〔1', 5': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, 1H-イミダゾ〔1', 5': 1, 6〕ピリド〔4, 3-b〕インドール, 1H-ピリド〔2', 1': 2, 3〕イミダゾ〔4, 5-b〕インドール, イミダゾ〔4, 5-a〕カルバゾール, イミダゾ〔4, 5-c〕カルバゾール, ピラゾロ〔3, 4-c〕カルバゾール, 2H-ピラジノ〔1', 2': 1, 5〕ピロロ〔2, 3-b〕インドール, 1H-ピロロ〔1', 2': 1, 2〕ピリミド〔4, 5-b〕インドール, 1H-インドリジノ〔6, 7-b〕インドール, 1H-インドリジノ〔8, 7-b〕インドール, インドロ〔2, 3-b〕インドール, インドロ〔3, 2-b〕インドール, ピロロ〔2, 3-a〕カルバゾール, ピロロ〔2, 3-b〕カルバゾール, ピロロ〔2, 3-c〕カルバゾール, ピロロ〔3, 2-a〕カルバゾール, ピロロ〔3, 2-b〕カルバゾール, ピロロ〔3, 2-c〕カルバゾール, ピロロ〔3, 4-a〕カルバゾール, ピロロ〔3, 4-b〕カルバゾール, ピロロ〔3, 4-c〕カルバゾール, 1H-ピリド〔3', 4': 4, 5〕フロ〔3, 2-b〕インドール, 1H-フロ〔3, 4-a〕カルバゾール, 1H-フロ〔3, 4-b〕カルバゾール, 1H-フロ〔3, 4-c〕カルバゾール, 2H-フロ〔2, 3-a〕カルバゾール, 2H-フロ〔2, 3-c〕カルバゾール, 2H-フロ〔3, 2-a〕カルバゾール, 2H-フロ〔3, 2-c〕カルバゾール, 1H-ピリド〔3', 4': 4, 5〕チエノ〔2, 3-b〕インドール, チエノ〔3', 2': 5, 6〕チオピラノ〔4, 3-b〕インドール, チエノ〔3', 4': 5, 6〕チオピラノ〔4, 3-b〕インドール, 1H-〔1〕ベンゾチエノ〔2, 3-b〕インドール, 1H-〔1〕ベンゾチエノ〔3, 2-b〕インドール, 1H-チエノ〔3, 4-a〕カルバゾール, 2H-チエノ〔2, 3-b〕カルバゾール, 2H-チエノ〔3, 2-a〕カルバゾール, 2H-チエノ〔3, 2-b〕カルバゾール, シクロペンタ〔4, 5〕ピロロ〔2, 3-f〕キノキサリン, シクロペンタ〔5, 6〕ピリド〔2, 3-b〕インドール, ピリド〔2', 3': 3, 4〕シクロペンタ〔1, 2-b〕インドール, ピリド〔2', 3': 4, 5〕シクロペンタ〔1, 2-b〕インドール, ピリド〔3', 4': 3, 4〕シクロペンタ〔1, 2-b〕インドール, ピリド

[3', 4' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-b] インドール, ピリド [4', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-b] インドール, 1H-シクロペンタ [5, 6] ピラノ [2, 3-b] インドール, 1H-シクロペンタ [5, 6] チオピラノ [4, 3-b] インドール, シクロペンタ [a] カルバゾール, シクロペンタ [c] カルバゾール, インデノ [1, 2-b] インドール, インデノ [2, 1-b] インドール, [1, 2, 4] トリアジノ [4', 3' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] インドール, 1, 3, 5-トリアジノ [1', 2' : 1, 1] ピリド [3, 4-b] インドール, 1H- [1, 4] オキサジノ [4', 3' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] インドール, 1H- [1, 4] オキサジノ [4', 3' : 1, 6] ピリド [3, 4-b] インドール, 4H- [1, 3] オキサジノ [3', 4' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] インドール, インドロ [3, 2-b] [1, 4] ベンズオキサジン, 1, 3-オキサジノ [6, 5-b] カルバゾール, 2H-ピリミド [2', 1' : 2, 3] [1, 3] チアジノ [5, 6-b] インドール, 2H- [1, 3] チアジノ [3', 2' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] インドール, 4H- [1, 3] チアジノ [3', 4' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] インドール, インドロ [2, 3-b] [1, 4] ベンゾチアジン, インドロ [3, 2-b] [1, 4] ベンゾチアジン, インドロ [3, 2-c] [2, 1] ベンゾチアジン, 1, 4-チアジノ [2, 3-a] カルバゾール, [1, 4] チアジノ [2, 3-b] カルバゾール, [1, 4] チアジノ [2, 3-c] カルバゾール, 1, 4-チアジノ [3, 2-b] カルバゾール, 1, 4-チアジノ [3, 2-c] カルバゾール, 1H-インドロ [2, 3-g] プテリジン, 1H-インドロ [3, 2-g] プテリジン, ピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] インドール, ピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピリド [4, 3-b] インドール, 1H-ピリド [2', 3' : 5, 6] ピラジノ [2, 3-b] インドール, 1H-ピリド [3', 2' : 5, 6] ピラジノ [2, 3-b] インドール, 1H-ピリド [3', 4' : 5, 6] ピラジノ [2, 3-b] インドール, ピリド [1', 2' : 1, 2] ピリミド [4, 5-b] インドール, ピリド [1', 2' : 1, 2] ピリミド [5, 4-b] インドール, ピリド [2', 1' : 2, 3] ピリミド [4, 5-b] インドール, ピリミド [1', 2' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] インドール, ピリミド [1', 2' : 1, 6] ピリド [3, 4-b] インドール, ピリミド [5', 4' : 5, 6] ピラノ [2, 3

-b] インドール, ピリダジノ [4', 5' : 5, 6] チオピラノ [4, 5-b] インドール, 1H-インドロ [3, 2-c] シンノリン, 1H-インドロ [2, 3-b] キノキサリン, 1H-ピラジノ [2, 3-a] カルバゾール, 1H-ピラジノ [2, 3-b] カルバゾール, 1H-ピラジノ [2, 3-c] カルバゾール, 1H-ピリダジノ [3, 4-c] カルバゾール, 1H-ピリダジノ [4, 5-b] カルバゾール, 1H-ピリミド [4, 5-a] カルバゾール, 1H-ピリミド [4, 5-c] カルバゾール, 1H-ピリミド [5, 4-a] カルバゾール, 1H-ピリミド [5, 4-b] カルバゾール, 1H-ピリミド [5, 4-c] カルバゾール, 7H-1, 4-ジオキシノ [2', 3' : 5, 6] [1, 2] ジオキシノ [3, 4-b] インドール, 6H- [1, 4] ベンゾジオキシノ [2, 3-b] インドール, 6H- [1, 4] ベンゾジチイノ [2, 3-b] インドール, 1H-インドロ [2, 3-b] -1, 5-ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-b] [1, 6] ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-b] [1, 8] ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-c] -1, 5-ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 6] ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 7] ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 8] ナフチリジン, 1H-インドロ [3, 2-b] -1, 5-ナフチリジン, 1H-インドロ [3, 2-b] [1, 7] ナフチリジン, 1H-インドロ [3, 2-b] [1, 8] ナフチリジン, 1H-インドロ [3, 2-c] [1, 8] ナフチリジン, インドロ [2, 3-a] キノリジン, インドロ [2, 3-b] キノリジン, インドロ [3, 2-a] キノリジン, インドロ [3, 2-b] キノリジン, ピラノ [4', 3' : 5, 6] ピリド [3, 4-b] インドール, ピリド [4', 3' : 4, 5] ピラノ [3, 2-b] インドール, ピリド [4', 3' : 5, 6] ピラノ [2, 3-b] インドール, ピリド [4', 3' : 5, 6] ピラノ [3, 4-b] インドール, 1H-インドロ [2, 3-c] イソキノリン, 1H-インドロ [3, 2-c] イソキノリン, 1H-インドロ [2, 3-c] キノリン, 1H-インドロ [3, 2-c] キノリン, 1H-ピリド [2, 3-a] カルバゾール, 1H-ピリド [2, 3-b] カルバゾール, 1H-ピリド [2, 3-c] カルバゾール, 1H-ピリド [3, 2-a] カルバゾール, 1H-ピリド [3, 2-b] カルバゾール, 1H-ピリド [3, 2-c] カルバゾール, 1H-ピリド [3, 4-a] カルバゾール, 1H-ピリド [3,



4-b) カルバゾール, 1H-ピリド [3,4-c] カルバゾール, 1H-ピリド  
 [4,3-a] カルバゾール, 1H-ピリド [4,3-b] カルバゾール, 1H-ピ  
 リド [4,3-c] カルバゾール, 1H-キノンドリン, 1H-キノンドリン, 1H  
 -ピラノ [3', 4' : 5,6] ピラノ [4,3-b] インドール, [1] ベンゾピ  
 ラノ [2,3-b] インドール, [1] ベンゾピラノ [3,2-b] インドール, [1]  
 ベンゾピラノ [3,4-b] インドール, [1] ベンゾピラノ [4,3-b] イ  
 ンドール, [2] ベンゾピラノ [4,3-b] インドール, ピラノ [2,3-a] カ  
 ルバゾール, ピラノ [2,3-b] カルバゾール, ピラノ [2,3-c] カルバゾ  
 ール, ピラノ [3,2-a] カルバゾール, ピラノ [3,2-c] カルバゾール, ピラ  
 ノ [3,4-a] カルバゾール, 1H-ホスフィノリノ [4,3-b] インドール,  
 [1] ベンゾチオピラノ [2,3-b] インドール, [1] ベンゾチオピラノ [3  
 ,2-b] インドール, [1] ベンゾチオピラノ [3,4-b] インドール, [1]  
 ベンゾチオピラノ [4,3-b] インドール, [2] ベンゾチオピラノ [4,3-b  
 ] インドール, 1H-ベンゾ [a] カルバゾール, 1H-ベンゾ [b] カルバゾ  
 ール, 1H-ベンゾ [c] カルバゾール, [1,6,2] オキサチアゼピノ [2', 3  
 ' : 1,2] ピリド [3,4-b] インドール, 1H-アゼピノ [1', 2' : 1,2  
 ] ピリド [3,4-b] インドール, 1H-ピリド [1', 2' : 1,2] アゼピノ  
 [4,5-b] インドール, 2H-ピリド [1', 2' : 1,2] アゼピノ [3,4-  
 b] インドール, 1H-ピリド [3', 2' : 5,6] オキセピノ [3,2-b] イン  
 ドール, 1H-ピリド [4', 3' : 5,6] オキセピノ [3,2-b] インドール  
 , 2H-ピリド [2', 3' : 5,6] オキセピノ [2,3-b] インドール, 2H  
 -ピリド [2', 3' : 5,6] オキセピノ [3,2-b] インドール, 2H-ピリ  
 ド [3', 4' : 5,6] オキセピノ [3,2-b] インドール, ピリド [2', 3'  
 : 4,5] シクロヘプタ [1,2-b] インドール, ピリド [3', 2' : 3,4] シ  
 クロヘプタ [1,2-b] インドール, ピリド [3', 4' : 4,5] シクロヘプタ  
 [1,2-b] インドール, ピリド [3', 4' : 5,6] シクロヘプタ [1,2-b  
 ] インドール, 2H-ピラノ [3', 2' : 2,3] アゼピノ [4,5-b] インド  
 ール, 1H-インドロ [3,2-b] [1,5] ベンズオキサゼピン, 1H-イン  
 ドロ [3,2-d] [1,2] ベンズオキサゼピン, 1H-インドロ [2,3-c]

[1,5] ベンゾチアゼピン, [1,4] ジアゼピノ [2,3-a] カルバゾール,  
 インドロ [2,3-b] [1,5] ベンゾジアゼピン, インドロ [2,3-d] [1,  
 3] ベンゾジアゼピン, インドロ [3,2-b] [1,4] ベンゾジアゼピン, イ  
 ンドロ [3,2-b] [1,5] ベンゾジアゼピン, インドロ [3,2-d] [1,3  
 ] ベンゾジアゼピン, インドロ [3,2-d] [2,3] ベンゾジアゼピン, イ  
 ンドロ [2,3-a] [3] ベンズアゼピン, インドロ [2,3-c] [1] ベンズア  
 ゼピン, インドロ [2,3-d] [1] ベンズアゼピン, インドロ [2,3-d] [2  
 ] ベンズアゼピン, インドロ [3,2-b] [1] ベンズアゼピン, インドロ [3,  
 2-c] [1] ベンズアゼピン, インドロ [3,2-d] [1] ベンズアゼピン  
 , 1H-インドロ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン, 1H- [1] ベンズオキ  
 セピノ [5,4-b] インドール, 1H- [2] ベンズオキセピノ [4,3-b] イ  
 ンドール, 1H- [1] ベンゾチエピノ [4,5-b] インドール, 1H- [1]  
 ベンゾチエピノ [5,4-b] インドール, ベンゾ [3,4] シクロヘプタ [1,2  
 -b] インドール, ベンゾ [4,5] シクロヘプタ [1,2-b] インドール, ベン  
 ゾ [5,6] シクロヘプタ [1,2-b] インドール, ベンゾ [6,7] シクロヘプ  
 タ [1,2-b] インドール, シクロヘプタ [b] カルバゾール, 4H- [1,5]  
 オキサゾシノ [5', 4' : 1,6] ピリド [3,4-b] インドール, アゾシノ [1',  
 2' : 1,2] ピリド [3,4-b] インドール, 2,6-メタノ-2H-アゼシノ [4,3-b]  
 インドール, 3,7-メタノ-3H-アゼシノ [5,4-b] イ  
 ンドール, ピリド [1', 2' : 1,8] アゾシノ [5,4-b] インドール, ピリ  
 ド [4', 3' : 6,7] オキサシノ [2,3-b] インドール, ピリド [4', 3'  
 : 6,7] オキサシノ [4,3-b] インドール, 1,5-メタノ-1H-アゼシノ  
 [3,4-b] インドール, 2,6-メタノ-1H-アゼシノ [5,4-b] インド  
 ール, 1H-ピリド [3', 4' : 5,6] シクロオクタ [1,2-b] インドール  
 , 1,4-エタノオキサシノ [3,4-b] インドール, ピラノ [3', 4' : 5,6  
 ] シクロオクタ [1,2-b] インドール, 1H-インドロ [2,3-c] [1,2,  
 5,6] ベンゾテトラゾシン, 1H-インドロ [2,3-c] [1,6] ベンゾジア  
 ゾシン, 6, 13b-メタノ-13bH-アゼシノ [5,4-b] インドール, オキ  
 ソシノ [3,2-a] カルバゾール, 1H-ベンゾ [g] シクロオクタ [b] インド

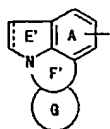
ール, 6,3-(イミノメタノ)-2H-1,4-チアゾニノ〔9,8-b〕インドール, 1H, 3H-〔1,4〕オキサゾニノ〔4', 3': 1,2〕ピリド〔3,4-b〕インドール, 2H-3,6-エタノアゾニノ〔5,4-b〕インドール, 2H-3,7-メタノアザシクロウンデシノ〔5,4-b〕インドール, 1H-6,12b-エタノアゾニノ〔5,4-b〕インドール, インドロ〔3,2-e〕〔2〕ベンズアゾニン, 5,9-メタノアザシクロウンデシノ〔5,4-b〕インドール, 3,6-エタノ-3H-アゼシノ〔5,4-b〕インドール, 3,7-メタノ-3H-アザシクロウンデシノ〔5,4-b〕インドール, ピラノ〔4', 3': 8,9〕アゼシノ〔5,4-b〕インドール, 1H-インドロ〔2,3-c〕〔1,7〕ベンゾジアゼシン, 1H-インドロ〔3,2-e〕〔2〕ベンズアゼシン, ベンゾ〔e〕ピロロ〔3,2-b〕インドール, ベンゾ〔e〕ピロロ〔3,2-g〕インドール, ベンゾ〔e〕ピロロ〔3,2,1-hi〕インドール, ベンゾ〔e〕ピロロ〔3,4-b〕インドール, ベンゾ〔g〕ピロロ〔3,4-b〕インドール, 1H-ベンゾ〔f〕ピロロ〔1,2-a〕インドール, 1H-ベンゾ〔g〕ピロロ〔1,2-a〕インドール, 2H-ベンゾ〔e〕ピロロ〔1,2-a〕インドール, 1H-ベンゾ〔f〕ピロロ〔2,1-a〕イソインドール, 1H-ベンゾ〔g〕ピロロ〔2,1-a〕イソインドール, 2H-ベンゾ〔e〕ピロロ〔2,1-a〕イソインドール, イソインドロ〔6,7,1-cde〕インドール, スピロ〔シクロヘキサン-1,5'-〔5H〕ピロロ〔2,1-a〕イソインドール〕, イソインドロ〔7,1,2-hij〕キノリン, 7,11-メタノアゾシノ〔1,2-a〕インドール, 7,11-メタノアゾシノ〔2,1-a〕イソインドール, ジベンズ〔cd,f〕インドール, ジベンズ〔cd,g〕インドール, ジベンズ〔d,f〕インドール, 1H-ジベンズ〔e,g〕インドール, 1H-ジベンズ〔e,g〕イソインドール, ナフト〔1,2,3-cd〕インドール, ナフト〔1,8-ef〕インドール, ナフト〔1,8-fg〕インドール, ナフト〔3,2,1-cd〕インドール, 1H-ナフト〔1,2-e〕インドール, 1H-ナフト〔1,2-f〕インドール, 1H-ナフト〔1,2-g〕インドール, 1H-ナフト〔2,1-e〕インドール, 1H-ナフト〔2,3-e〕インドール, 1H-ナフト〔1,2-f〕イソインドール, 1H-ナフト〔2,3-e〕イソインドール, スピロ〔1H-カルバゾール-1,1'-シクロヘキサン〕, スピロ〔2H-カル

バゾール-2,1'-シクロヘキサン], スピロ [3H-カルバゾール-3,1'-シクロヘキサン], シクロヘプタ [4,5] ピロロ [3,2-f] キノリン, シクロヘプタ [4,5] ピロロ [3,2-h] キノリン, アゼピノ [4,5-b] ベンズ [e] インドール, 1H-アゼピノ [1,2-a] ベンズ [f] インドール, 1H-アゼピノ [2,1-a] ベンズ [f] イソインドール, ベンゾ [e] シクロヘプタ [b] インドール, ベンゾ [g] シクロヘプタ [b] インドール等の4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0045】

上記式

【化40】

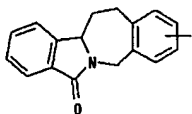


〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、1H-ジピロロ [2, 3-b : 3', 2', 1'-h i] インドール, スピロ [シクロペンタン-1, 2' (1'H) -ピロロ [3, 2, 1-h i] インドール], スピロ [イミダゾリジン-4, 1' (2'H) - [4H] ピロロ [3, 2, 1-i j] キノリン], ピリド [2, 3-b] ピロロ [3, 2, 1-h i] インドール, ピリド [4, 3-b] ピロロ [3, 2, 1-h i] インドール, ベンゾ [d e] ピロロ [3, 2, 1-i j] キノリン, 3H-ピロロ [3, 2, 1-d e] アクリジン, 1H-ピロロ [3, 2, 1-d e] フェナントリジン, スピロ [シクロヘキサン-1, 6' - [6H] ピロロ [3, 2, 1-i j] キノリン], 4, 9-メタノピロロ [3, 2, 1-l m] [1] ベンゾアゾシン, スピロ [シクロヘプタン-1, 6' - [6H] ピロロ [3, 2, 1-i j] キノリン], 1H-ピラノ [3, 4-d] ピロロ [3, 2, 1-j k] [1] ベンズアゼピン, 3H-ベンゾ [b] ピロロ [3, 2, 1-j k] [4, 1] ベンズオキサゼピン, 7H-インドロ [1, 7-a b] [4, 1] ベンズオキサゼピン, ベンゾ [b] ピロロ [3, 2, 1-j k] [1, 4] ベンゾジアゼピン, インドロ [1, 7-a b]

〔1, 4〕ベンゾジアゼピン, インドロ〔1, 7-a b〕〔1〕ベンズアゼピン, インドロ〔7, 1-a b〕〔3〕ベンズアゼピン, 1H-シクロヘプタ〔d〕〔3, 2, 1-j k〕〔1〕ベンズアゼピン, スピロ〔アゼピノ〔3, 2, 1-h i〕インドール-7 (4H), 1'-シクロヘプタン〕, 4H-5, 11-メタノピロロ〔3, 2, 1-n o〕〔1〕ベンズアザシクロウンデシン, スピロ〔アゼピノ〔3, 2, 1-h i〕インドール-7 (4H), 1'-シクロオクタン〕等の4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基等が挙げられる。

このうち、更に好ましくは、式

【化41】



で表される基等である。

【0046】

また、Arで示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基」の「芳香環基」が、例えば「芳香族複素環基」の場合、該「芳香族複素環基」が縮合する例としては、例えば、

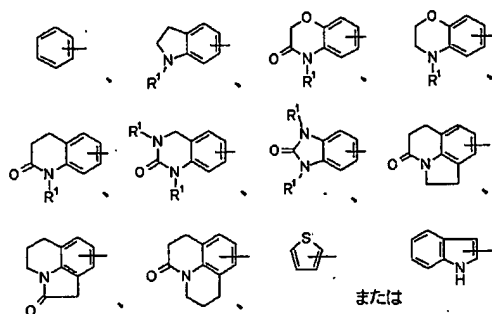
- (1) 置換基を有していてもよい単環式芳香環と縮合する場合、
- (2) 置換基を有していてもよい2ないし3環式芳香環と縮合する、あるいは2つの同一又は異なった単環式芳香環と縮合する場合等が挙げられる。

具体的には、1-, 2-または3-インドリル; 1-, 2-または3-イソインドリル; 2-または3-ベンゾフラニル; 2-または3-ベンゾチオフラニル; 1-または3-ベンズイミダゾリル; 2-ベンズオキサゾリル; 2-ベンゾチアゾリル; 1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル; 1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル; 2-, 3-または4-キノリル; 1-, 3-または4-イソキノリル; 2-または3-キノキサリニル; 1-または4-フタラジニル; 例えば、1, 8-ナフチリジン-2-イル、1, 5-ナフチリジン-3-イルなどのナフチリジニル; 2-または4-キナゾリニル; 3-また

は4-シンノリニル；9-アクリジニルなどが挙げられる。

Arは、好ましくは、例えば置換基を有していてもよい式

【化42】



【式中、 $R^1$ は前記と同意義を示す。】で表される基である。より好ましくは、Arが二環ないし四環式縮合ベンゼン環基である場合である。

【0047】

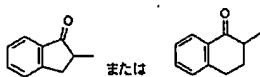
Lで示される「置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ アルキレン基」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、オキシ、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボキサミド、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボキサミド、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ、モノー、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、フェニルなどが挙げられる。

Lで示される「置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ アルキレン基」における「 $C_{1-10}$ アルキレン基」としては、例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-(\text{CH}_2)_7-$ 、 $-(\text{CH}_2)_8-$ 、 $-(\text{CH}_2)_9-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{10}-$ などが挙げられる。

$\text{CH}_2)_{10}-$ 、 $-\text{CHFCH}_2-$ 、 $-\text{CHF}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CHF}(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CHF}(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CF}_2(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CF}_2(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CF}_3)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CF}_3)-$ 、 $-(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-(\text{Ph})\text{CHCH}_2-$ などが挙げられる。

LがArとの間で形成する環としては、例えば式

【化43】

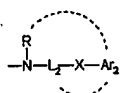


で表される環等が挙げられる。

【0048】

Yで示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば式

【化44】



〔式中、Rは、水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 $\text{L}_2$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-4}$ アルキレン基を示し、 $\text{Ar}_2$ との間で環を形成していてもよく、Rは水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 $\text{Ar}_2$ との間で環を形成していてもよく、Xは結合手、酸素原子又は窒素原子を示し、 $\text{Ar}_2$ は置換基を有していてもよい芳香環基を示す。〕で表される基等が挙げられる。

Rで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、 $\text{R}^1$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

Rで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、 $\text{R}^1$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられ、その置換基数は1ないし3個である。

Rとして、好ましくは、水素原子又は、ハロゲン原子（好ましくはフルオロ等

）及びヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-3}$ アルキル基等が挙げられる。

$L_2$ で示される「置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基」としては、 $L$ で示される「置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ アルキレン基」のうち、炭素鎖数2ないし4のものが挙げられる。

$L_2$ で示される「置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基」における「置換基」としては、 $L$ で示される「置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ アルキレン基」における「置換基」と同様のものが挙げられる。

$L_2$ として好ましくは、例えば、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_3)CHCH_2-$ 、 $-(CH_3)CH(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-(Ph)CHCH_2-$ などが挙げられる。

Xとしては、結合手及び酸素原子が好ましい。

$Ar_2$ で示される「置換基を有していてもよい芳香環基」の「芳香環基」としては、 $Ar$ で示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基」と同様のものが挙げられる。好ましくは、フェニル基、縮合していてもよい5または6員芳香族複素環基（例えば、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シンノリニル、アクリジニルなどが挙げられる。より好ましくは、フェニル基及びインドリル基等が挙げられる。

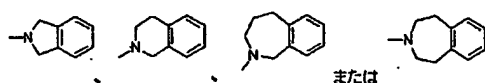
$Ar_2$ で示される「置換基を有していてもよい芳香環基」の「置換基」としては、 $Ar$ で示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基を示し、該芳香環基は置換基を有していてもよく」の「置換基」と同様のものが挙げられ、その置換基数は1ないし5個である。好ましくは、例えば、ハロゲン（フルオロ、クロロ等）、 $C_{1-6}$ アルキル（メチル、エチル等）、ハロゲン $C_{1-6}$ アルキル（トリフルオロメチル等）、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ（メトキシ、エトキシ等）、ニトロ、アミノ、シアノ、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイル又はホルミルで置換されていてもよいアミノ（ $NHCHO$ 、 $NH$



CONH<sub>2</sub>、NHCONHMe等)、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ(メチレンジオキシ等)、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいアミノカルボニルオキシ基(アミノカルボニルオキシ、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ等)及び5ないし7員環状アミノカルボニルオキシ((1-ピロリジニル)カルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ等)等が挙げられる。

RがAr<sub>2</sub>との間で形成する環としては、例えば式

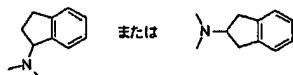
【化45】



で表される環等が挙げられる。

L<sub>2</sub>がAr<sub>2</sub>との間で形成する環としては、例えば式

【化46】

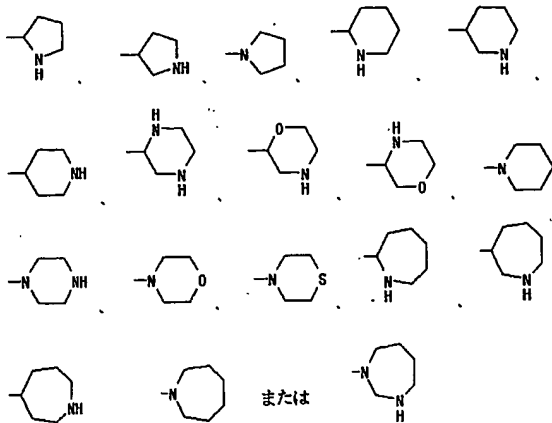


で表される環等が挙げられる。

【0049】

Yで示される「置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基」の「含窒素飽和複素環基」としては、炭素原子及び1個の窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員(好ましくは5ないし7員)含窒素飽和複素環基等が挙げられる。具体的には、式

【化47】



で表される基等が挙げられる。このうち、好ましくは6員環基である。更に好ましくは、式

【化48】



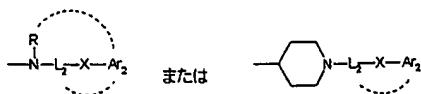
で表される基である。

該「置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基」の「置換基」としては、上記B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」と同様のものが挙げられ、その置換基数は1ないし5個である。また、該「置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基」の「含窒素飽和複素環基」の窒素は、式  $-L_2-X-Ar_2$  [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される基と同様のものを有していてもよい。

【0050】

Yとして、好ましくは、式

【化49】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基等である。

Rとして好ましくは、(i)水素原子、(ii)ハロゲン原子（好ましくはフルオロ等）及びヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-3}$ アルキル基、又は(iii) $C_{7-16}$ アラルキル（ベンジル等）等が挙げられる。

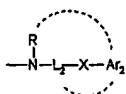
$L_2$ として好ましくは、例えば、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_3)CHCH_2-$ 、 $-(CH_3)CH(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-(Ph)CHCH_2-$ などが挙げられる。

Xとしては、結合手及び酸素原子がより好ましい。

$Ar_2$ として好ましくは、フェニル基及び縮合していてもよい5または6員芳香族複素環基などが挙げられる。より好ましくは、フェニル基及びインドリル基が挙げられる。 $Ar_2$ で示される「置換基を有していてもよい芳香環基」の「置換基」として好ましくは、例えば、ハロゲン（フルオロ、クロロ等）、 $C_{1-6}$ アルキル（メチル、エチル等）、ハロゲン $C_{1-6}$ アルキル（トリフルオロメチル等）、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ（メトキシ、エトキシ等）、ニトロ、アミノ、シアノ、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイル又はホルミルで置換されていてもよいアミノ（ $NHCHO$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHMe$ 等）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（メチレンジオキシ等）、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいアミノカルボニルオキシ基（アミノカルボニルオキシ、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ等）及び5ないし7員環状アミノカルボニルオキシ（（1-ピロリジニル）カルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ等）等から選ばれる1ないし5個が挙げられる。

Yとして、更に好ましくは、式

【化50】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基等である。

Rとして好ましくは、水素原子又は $C_{1-3}$ アルキル基等が挙げられる。

$L_2$ として好ましくは、例えば、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_3)CHCH_2-$ 、 $-(CH_3)CH(CH_2)_2-$ などが挙げられる。

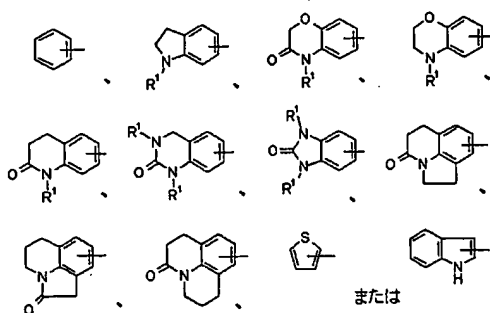
Xとしては、結合手が好ましい。

$\text{Ar}_2$ として好ましくは、例えば、(1)ハロゲン（フルオロ、クロロ等）、(2) $\text{C}_{1-6}$ アルキル（メチル、エチル等）、(3)ハロゲン $\text{C}_{1-6}$ アルキル（トリフルオロメチル等）、(4)ヒドロキシ、(5) $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ（メトキシ、エトキシ等）、(6)ニトロ、(7)アミノ、(8) $\text{C}_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイル又はホルミルで置換されていてもよいアミノ（ $\text{NHCHO}$ 、 $\text{NHCONH}_2$ 、 $\text{NHCONHMe}$ 等）、(9) $\text{C}_{1-3}$ アルキレンジオキシ（メチレンジオキシ等）等から選ばれる置換基を1ないし5個を有していてもよいフェニル基及びインドリル基が挙げられる。

【005.1】

化合物 (I) として、好ましくは、Ar が式

【化 5 1】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基で、このうちArがフェニル基の場合、該フェニル基は(i)ハロゲン（フルオロ等）、(ii)C<sub>1-6</sub>アルコキシ（メトキシ等）、(iii)アミノ、(iv)（モノ又はジ）C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ（メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、(v)1-ピロリジニル、(vi)ピペリジノ、(vii)1-ピペラジニル、(viii)N-メチル-1-ピペラジニル、(ix)N-アセチル-1-ピペラジニル、(x)モルホリノ、(xi)ヘキサメチレンイミノ、(xii)イミダゾリル、(xiii)C<sub>1-6</sub>アルキル（メチル等）でエステル化されていてもよいカルボキシで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル（プロピル等

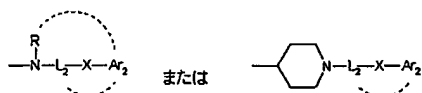
)、(xiv) 低級アルキル-カルボニルアミノ (アセチルアミノ等)、(xv) 低級アルキルスルホニルアミノ (メチルスルホニルアミノ等) から選ばれる置換基を有していてもよく;

$R^1$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル (メチル、エチル、プロピル等)、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル (3-ヒドロキシプロピル等)、 $C_{1-6}$  アルキル (エチル等) でエステル化されていてもよいカルボキシで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル (メチル等)、 $C_{1-6}$  アルキル (エチル等) 又はフェニルで置換されていてもよいカルバモイル、ベンゾイル、又は  $C_{7-16}$  アラルキル (ベンジル等) ;

$L$  が  $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-CHFCH_2-$ 、 $-CHF(CH_2)_2-$ 、 $-CHF(CH_2)_3-$ 、 $-CHF(CH_2)_4-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_3-$ 、 $-CF_2(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_3CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_4CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_3CH(CF_3)-$ 、 $-(CH_2)_4CH(CF_3)-$ 、 $-(CH_3)CHCH_2-$ 、 $-(CH_3)CH(CH_2)_2-$  ;

$Y$  が式

【化 5 2】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基で、

$R$  が (i) 水素原子、(ii) ハロゲン原子 (好ましくはフルオロ等) 及びヒドロキシから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい  $C_{1-3}$  アルキル基、又は (i)  $C_{7-16}$  アラルキル (ベンジル等) ;

$L_2$  が、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_3)CHCH_2-$ 、 $-(CH_3)CH(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-(Ph)CHCH_2-$  ;

$X$  が結合手又は酸素原子 ;

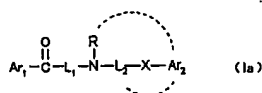
$Ar_2$  が (1) ハロゲン (フルオロ、クロロ等)、(2)  $C_{1-6}$  アルキル (メチル、エチル等)、(3) ハロゲン  $C_{1-6}$  アルキル (トリフルオロメチル等)、(4) ヒドロキシ、(5)  $C_{1-6}$  アルコキシ (メトキシ、エトキシ等)、(6) ニトロ、(7) アミノ、(8) シアノ、(9) カルバモイル、(10)  $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよいカルバモイル又はホルミルで置換されていてもよいアミノ ( $NHCHO$ 、 $NHCONH_2$ )

、NHCONHMe等)、(11)C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ(メチレンジオキシ等)、(12)C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいアミノカルボニルオキシ基(アミノカルボニルオキシ、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ等)、(13)5ないし7員環状アミノカルボニルオキシ(1-ピロリジニル)カルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ等)、及び(14)C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル(アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル等)等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいフェニル基又はインドリル基である化合物等が挙げられる。

【0052】

また、化合物(I)のうち、式

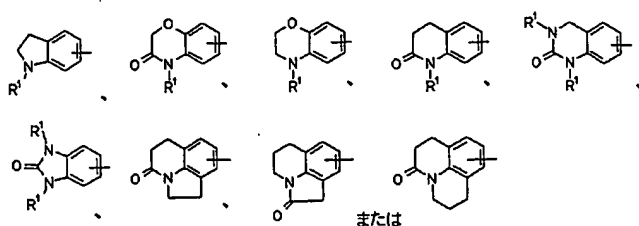
【化53】



〔式中、Ar<sub>1</sub>は置換基を有していてもよい二環ないし四環式縮合ベンゼン環基を示し、L<sub>1</sub>は置換基を有していてもよいC<sub>4-6</sub>アルキレン基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(以下、化合物(Ia)と略記することもある)又はその塩は新規化合物である。

Ar<sub>1</sub>で示される「置換基を有していてもよい二環ないし四環式縮合ベンゼン環基」の「二環ないし四環式縮合ベンゼン環基」としては、Arで示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基」の「5または6員芳香環基」が「フェニル基」の場合、該「フェニル基」が縮合する例として挙げた縮合ベンゼン環基と同様のものが挙げられる。好ましくは、例えば式

【化54】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基等が挙げられる。

$Ar_1$ で示される「置換基を有していてもよい二環ないし四環式縮合ベンゼン環基」の「置換基」としては、 $Ar$ で示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基を示し、該芳香環基は置換基を有していてもよく」の「置換基」として挙げた置換基と同様の同様のものが挙げられる。

$L_1$ で示される「置換基を有していてもよい $C_{4-6}$ アルキレン基」としては、 $L$ で示される「置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ アルキレン基」のうち、炭素鎖数4ないし6のものが挙げられる。

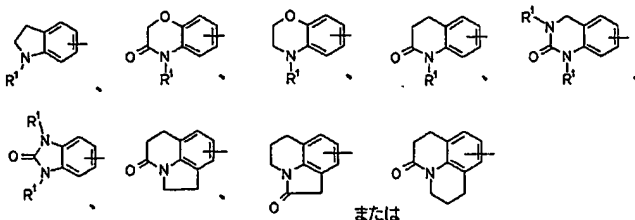
$L_1$ で示される「置換基を有していてもよい $C_{4-6}$ アルキレン基」における「置換基」としては、 $L$ で示される「置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ アルキレン基」における「置換基」と同様のものが挙げられる。好ましくは、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシなどが挙げられる。

$L_1$ として好ましくは、例えば、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CHF(CH_2)_3-$ 、 $-CHF(CH_2)_4-$ 、 $-CF_2(CH_2)_3-$ 、 $-CF_2(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_3CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_4CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_3CH(CF_3)-$ 、 $-(CH_2)_4CH(CF_3)-$ などが挙げられる。

### 【0053】

化合物(Ia)として、好ましくは、 $Ar_1$ が式

### 【化55】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基で、

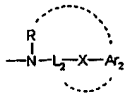
$R^1$ が水素、 $C_{1-6}$ アルキル(メチル、エチル、プロピル等)、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル(3-ヒドロキシプロピル等)、 $C_{1-6}$ アルキル(エチル等)でエステル化されていてもよいカルボキシで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル(メチル

等)、 $C_{1-6}$ アルキル(エチル等)又はフェニルで置換されていてもよいカルバモイル、ベンゾイル、 $C_{7-16}$ アラルキル(ベンジル等)；

$L_1$ が $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-CHF(CH_2)_3-$ 、 $-CHF(CH_2)_4-$ 、 $-CF_2(CH_2)_3-$ 、 $-CF_2(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_3CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_4CH(CH_3)-$ ；

Yが式

【化56】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基で、

Rが(i)水素原子、(ii)ハロゲン原子(好ましくはフルオロ等)、及びヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-3}$ アルキル基、又は(iii) $C_{7-16}$ アラルキル(ベンジル等)；

$L_2$ が、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_3)CHCH_2-$ 、又は $-(CH_3)CH(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-(Ph)CHCH_2-$ ；

Xが結合手又は酸素原子；

$Ar_2$ が(1)ハロゲン(フルオロ、クロロ等)、(2) $C_{1-6}$ アルキル(メチル、エチル等)、(3)ハロゲン $C_{1-6}$ アルキル(トリフルオロメチル等)、(4)ヒドロキシ、(5) $C_{1-6}$ アルコキシ(メトキシ、エトキシ等)、(6)ニトロ、(7)アミノ、(8)シアノ、(9)カルバモイル、(10) $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイル又はホルミルで置換されていてもよいアミノ( $NHCHO$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHMe$ 等)、(11) $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ(メチレンジオキシ等)、(12) $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいアミノカルボニルオキシ基(アミノカルボニルオキシ、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ等)、(13)5ないし7員環状アミノカルボニルオキシ((1-ピロリジニル)カルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ等)、(14) $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル(アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル等)等から選ばれる置換基を1ないし5個有して

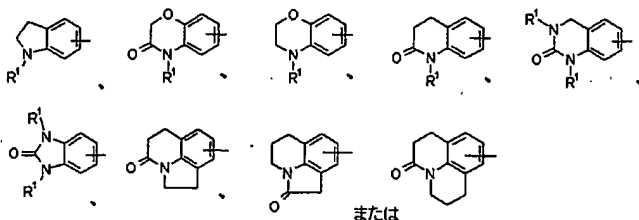


いてもよいフェニル基又はインドリル基である化合物等が挙げられる。

【0054】

化合物 (Ia) として、より好ましくは、 $Ar_1$  が式

【化57】



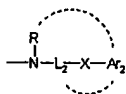
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基で、

$R^1$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル (メチル、エチル、プロピル等)、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル (3-ヒドロキシプロピル等)、 $C_{1-6}$  アルキル (エチル等) でエステル化されていてもよいカルボキシで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル (メチル等)、 $C_{1-6}$  アルキル (エチル等) 又はフェニルで置換されていてもよいカルバモイル、ベンゾイル、又は  $C_{7-16}$  アラルキル (ベンジル等) ;

$L_1$  が  $-(CH_2)_4-$  又は  $-(CH_2)_5-$  ;

$Y$  が式

【化58】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基で、

$R$  が水素原子、 $C_{1-3}$  アルキル (メチル、エチル、イソプロピル等)、又は  $C_{7-16}$  アラルキル (ベンジル等) ;

$L_2$  が、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_3)CHCH_2-$ 、又は  $-(CH_3)CH(CH_2)_2-$  ;

$X$  が結合手又は酸素原子 ;

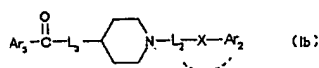
$Ar_2$  が (1) ハロゲン (フルオロ、クロロ等)、(2)  $C_{1-6}$  アルキル (メチル等)、(3)  $C_{1-6}$  アルコキシ (メトキシ、エトキシ等)、(4) ニトロ、(5) アミノスルホン等から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいフェニル基である化合

物等が挙げられる。

【0055】

また、化合物（I）のうち、式

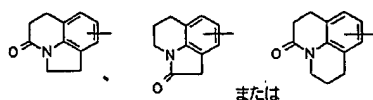
【化59】



〔式中、 $Ar_3$ は置換基を有していてもよい三環ないし四環式縮合ベンゼン環基を示し、 $L_3$ は置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（以下、化合物（Ib）と略記することもある）又はその塩は新規化合物である。

$Ar_3$ で示される「置換基を有していてもよい三環ないし四環式縮合ベンゼン環基」の「三環ないし四環式縮合ベンゼン環基」としては、 $Ar$ で示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基」の「5または6員芳香環基」が「フェニル基」の場合、該「フェニル基」が縮合する例として挙げた縮合ベンゼン環基と同様のものが挙げられる。好ましくは、例えば式

【化60】



で表される基等が挙げられる。

$Ar_3$ で示される「置換基を有していてもよい三環ないし四環式縮合ベンゼン環基」の「置換基」としては、 $Ar$ で示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基」を示し、該芳香環基は置換基を有していてもよく、の「置換基」として挙げた置換基と同様の同様のものが挙げられる。

$L_3$ で示される「置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基」としては、 $L$ で示される「置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ アルキレン基」のうち、炭素鎖数2ないし4のものが挙げられる。

$L_3$ で示される「置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基」における「置

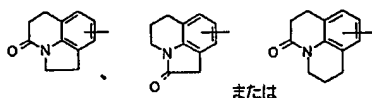
「置換基」としては、Lで示される「置換基を有していてもよいC<sub>1-10</sub>アルキレン基」における「置換基」と同様のものが挙げられる。好ましくは、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシなどが挙げられる。

L<sub>3</sub>として好ましくは、例えば、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CHFCH_2-$ 、 $-CHF(CH_2)_2-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_2-$ などが挙げられる。

【0056】

化合物(Ib)として、好ましくは、Ar<sub>3</sub>が式

【化61】



で表される基で、

L<sub>3</sub>が $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CHFCH_2-$ 、 $-CHF(CH_2)_2-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_2-$ ；

L<sub>2</sub>が、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_3)CHCH_2-$ 、又は $-(CH_3)CH(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-(Ph)CHCH_2-$ ；

Xが結合手又は酸素原子；

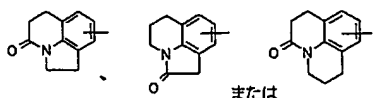
Ar<sub>2</sub>が(1)ハロゲン(フルオロ、クロロ等)、(2)C<sub>1-6</sub>アルキル(メチル、エチル等)、(3)ハロゲンC<sub>1-6</sub>アルキル(トリフルオロメチル等)、(4)ヒドロキシ、(5)C<sub>1-6</sub>アルコキシ(メトキシ、エトキシ等)、(6)ニトロ、(7)アミノ、(8)シアノ、(9)カルバモイル、(10)C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいカルバモイル又はホルミルで置換されていてもよいアミノ(NHCHO、NHCONH<sub>2</sub>、NHCONHMe等)、(11)C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ(メチレンジオキシ等)、(12)C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいアミノカルボニルオキシ基(アミノカルボニルオキシ、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ等)、(13)5ないし7員環状アミノカルボニルオキシ(1-ピロリジニル)カルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ等)、(14)C<sub>1-6</sub>アルキルで置換

されていてもよいアミノスルホニル（アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル等）等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいフェニル基又はインドリル基である化合物等が挙げられる。

【0057】

化合物（I b）として、より好ましくは、 $Ar_3$ が式

【化62】



で表される基で、

$L_3$ が $-(CH_2)_2-$ ；

$L_2$ が、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_3)CHCH_2-$ 、 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-CH_2CO-$ ；

Xが結合手又は酸素原子；

$Ar_2$ が(1)ハロゲン（フルオロ、クロロ等）、(2) $C_{1-6}$ アルキル（メチル等）、(3) $C_{1-6}$ アルコキシ（メトキシ、エトキシ等）、(4)ニトロ、(5)ヒドロキシ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいフェニル基である化合物等が挙げられる。

【0058】

化合物（I）、（I a）又は（I b）が塩である場合、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物(I)、(I a)又は(I b)は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など)などの無機塩、アンモニウム塩などであってもよい。また、化合物(I)、(I a)又は(I b)は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩であってもよい。

#### 【0059】

化合物(I)、(I a)又は(I b)は、無水物、水和物のいずれであってもよい。水和物の場合、0.1ないし5個の水分子を有していてもよい。

さらに、化合物(I)、(I a)又は(I b)は、同位元素(例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ など)で標識されていてもよい。

化合物(I)、(I a)又は(I b)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも本発明化合物として含有されるときともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(I)、(I a)又は(I b)に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物(I)、(I a)又は(I b)に包含される。

該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、

光学活性な合成化合物を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

#### 【0060】

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

##### 1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

##### 2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

##### 3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物(I)、(Ia)又は(Ib)が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA [ $\alpha$ -メトキシ- $\alpha$ -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)などとの縮合反応に付

すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、化合物 (I)、(I a) 又は (I b) がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

## 【0061】

化合物 (I)、(I a) 又は (I b) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I)、(I a) 又は (I b) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I)、(I a) 又は (I b) に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (I)、(I a) 又は (I b) に変化する化合物をいう。化合物 (I)、(I a) 又は (I b) のプロドラッグとしては、化合物 (I)、(I a) 又は (I b) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物〔例、化合物 (I)、(I a) 又は (I b) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など〕；化合物 (I)、(I a) 又は (I b) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物〔例、化合物 (I)、(I a) 又は (I b) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など〕；化合物 (I)、(I a) 又は (I b) のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物〔例、化合物 (I)、(I a) 又は (I b) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など〕

などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)、(I a)又は(I b)から製造することができる。

また、化合物(I)、(I a)又は(I b)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

【0062】

次に、化合物(I a)および(I b)の製造法について述べる。化合物(I)は、以下に示す(I a)および(I b)の製造法に準じて製造される。

化合物(I a)は、例えば以下の【製造法A】、【製造法B】の方法で、化合物(I b)は、例えば以下の【製造法C】によって製造される。【製造法A】-【製造法C】において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応、還元的アミノ化反応などを行う場合、これらの反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。このような方法としては、例えばオーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第2版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989年刊; コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法などが挙げられる。

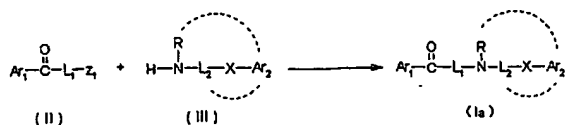
また、以下に記載の製造法において、化合物(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)はそれぞれ塩を形成していてもよい。「塩」は、例えば前記「化合物(I)、(I a)又は(I b)」が塩である場合の「塩」を適用することができる。

【0063】

【製造法A】化合物(II)と化合物(III)のカップリング反応により(I a)を製造する方法。



## 【化 6 3】



[式中、 $\text{Z}_1$ は脱離基を、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

$\text{Z}_1$ で示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子（例えばクロル、ブロム、ヨード）、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ）、 $\text{C}_{6-10}$ アリールスルホニルオキシ（例えばベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ）などが用いられる。特にハロゲン原子（例えば、クロル、ブロムなど）、メタンスルホニルオキシ等が好ましい。

本カップリング反応は、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば炭化水素系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、カルボン酸系溶媒、水等に溶解または懸濁して行うことができる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましくは、例えば無溶媒、あるいはエタノール等のアルコール系溶媒、トルエン等の芳香族系溶媒、ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒等が用いられる。

## 【0064】

また、本カップリング反応は適当な塩基を添加して行ってもよい。また、該塩基を溶媒として用いることもできる。

「塩基」としては例えば、

1) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物（例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類（例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘ

キサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど)などの強塩基;

2) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)などの無機塩基;および

3) 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアミン類;例えばDBU(1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデス-7-エン)、DBN(1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン)などのアミジン類;例えばピリジン、ジメチルアミノピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。

「塩基」としては、例えば炭酸カリウム等のアルカリ金属塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類等が好ましい。

#### 【0065】

本カップリング反応の際、化合物(III)の水素原子をあらかじめ金属原子、例えばリチウム、ナトリウム等のアルカリ金属等で置換しておいてもよい。本カップリング反応は、-100℃ないし300℃で行うことができるが、0℃ないし150℃が好ましい。反応時間は、例えば1分ないし1日である。

本カップリング反応は、化合物(II)と化合物(III)を任意の比率で行うことができ、さらにどちらかを溶媒として用いることもできる。

#### 【0066】

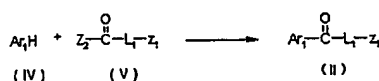
化合物(III)は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、コンプリヘンシブ オーガニックオーガニック トランスフォーメーション(Comprehensive Organic Transformation) VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法、具体的には、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 24, 1106 (1959)、ブリティン オブ ザ

ケミカル ソサイエティー オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.) 63, 1252 (1990)、シンセティック コミュニケーションズ (Synth. Commun.) 14, 1099 (1984)、テトラヘドロン (Tetrahedron) 49, 1807 (1993)、ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.) 28, 1587 (1991)、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 60, 7086 (1995) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

## 【0067】

化合物 (II) は、例えば以下に示すようなフリーデルクラフツ反応等の方法で製造することができる。

## 【化64】



[式中、Z<sub>2</sub>は脱離基を、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

Z<sub>2</sub>で示される「脱離基」としては、前記Z<sub>1</sub>と同様のものを適用できる。好ましくは、ハロゲン原子（例えば、クロル、ブロムなど）あるいは水酸基である。

本反応は、好ましくは酸触媒を添加して反応を行うことができるが、酸触媒を添加せずに反応を行うこともできる。反応に用いられる酸触媒としては、例えば硫酸、無水リン酸、ポリリン酸等の鉱酸、塩化アルミニウム、四塩化スズ、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、トリエチルアルミニウム、ジエチルアルミニウムクロリド等のルイス酸等を用いることができる。好ましくは、ポリリン酸、塩化アルミニウム、ジエチルアルミニウムクロリド等が挙げられる。酸触媒は、任意の当量を用いることができるが、通常、化合物 (IV) あるいは化合物 (V) に対して0.1当量ないし10当量である。また、場合によっては酸触媒を溶媒として用いることもできる。

本反応は、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、ニトロ化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、カルボン酸系

溶媒等に溶解または懸濁して行うことができる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましくは、例えば無溶媒、あるいはジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ニトロメタン等のニトロ化炭化水素系溶媒、ニトロベンゼン等の芳香族系溶媒、二硫化炭素等が用いられる。

本反応は、 $-100^{\circ}\text{C}$ ないし $300^{\circ}\text{C}$ で行うことができるが、通常、 $0^{\circ}\text{C}$ ないし $150^{\circ}\text{C}$ が好ましい。反応時間は、例えば1分ないし3日である。

本反応は、化合物(I V)と化合物(V)を任意の比率で行うことができ、さらにどちらかを溶媒として用いることもできる。

#### 【0068】

化合物(I V)は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えばシンセシス(Synthesis)10, 862 (1984)、ジャーナル オブ ザ ケミカル ソサイエティー(J. Chem. Soc.) 1518 (1964)、シンセシス(Synthesis) 851 (1984)、特開平9-124605等に記載の方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

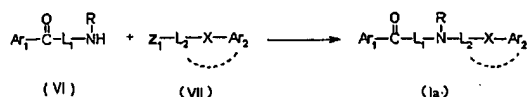
化合物(V)は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えばオーガニック シンセシス(Org. Syn.) Coll. Vol. 1, 12 (1941)、ヘルベチカ ヒミカ アクタ(Helv. Chem. Acta) 42, 1653 (1959)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

化合物(II)は、上述したフリーデルークラフツ反応以外の方法でも製造できる。「フリーデルークラフツ反応以外の方法」としては、例えばテトラヘドロン レターズ(Tetrahedron Lett.)27, 929 (1986)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.) 70, 426 (1948)、シンレット(Synlett) 3, 225 (1996)等に記載されたアリールマグネシウム試薬を用いる方法、テトラヘドロン(Tetrahedron) 46, 6061(1990)等に記載の有機亜鉛試薬を用いる方法等、有機金属試薬を用いる方法等が挙げられる。また、例えば特開平3-95143等に記載の活性メチレン誘導体からの合成法等を用いて製造することもできる。

#### 【0069】

【製造法B】化合物(VI)と化合物(VII)のカップリング反応により(Ia)を製造する方法。

【化65】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

本カップリング反応は、無溶媒あるいは適当な溶媒中で行うことができる。「溶媒」は前記製造法Aで述べた「溶媒」と同様なものを用いることができるが、例えば無溶媒、あるいはエタノール等のアルコール系溶媒、トルエン等の芳香族系溶媒、ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒等が好ましい。

また、本カップリング反応は適当な塩基の添加して行ってもよい。また、該塩基を溶媒として用いることもできる。「塩基」は前記製造法Aで述べた「塩基」と同様なものを用いることができる。

本カップリング反応の際、化合物(VI)の水素原子をあらかじめ金属原子、例えばリチウム、ナトリウム等のアルカリ金属等で置換しておいてもよい。

本カップリング反応は、-100℃ないし300℃で行うことができるが、0℃ないし150℃が好ましい。反応時間は、例えば1分ないし1日である。

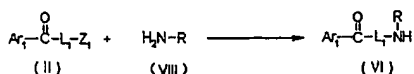
本カップリング反応は、化合物(VI)と化合物(VII)を任意の比率で行うことができ、さらにどちらかを溶媒として用いることもできる。

【0070】

化合物(VII)は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

化合物(VI)は、例えば以下に示すように前記化合物(II)と化合物(VII)とのカップリング反応によって製造することができる。

【化66】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

本カップリング反応は、無溶媒あるいは適当な溶媒中で行うことができる。「溶媒」は前記製造法Aで述べた「溶媒」と同様なものを用いることができるが、例えば無溶媒、あるいはエタノール等のアルコール系溶媒、トルエン等の芳香族系溶媒、ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒等が好ましい。

また、本カップリング反応は適当な塩基の添加して行ってもよい。また、該塩基を溶媒として用いることもできる。「塩基」は前記製造法Aで述べた「塩基」と同様なものを用いることができる。

本カップリング反応の際、化合物(VIII)の水素原子をあらかじめ金属原子、例えばリチウム、ナトリウム等のアルカリ金属等で置換しておいてもよい。

本カップリング反応は、-100℃ないし300℃で行うことができるが、0℃ないし150℃が好ましい。反応時間は、例えば1分ないし1日である。

本カップリング反応は、化合物(II)と化合物(VIII)を任意の比率で行うことができ、さらにどちらかを溶媒として用いることもできる。

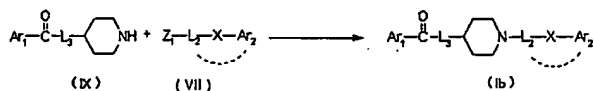
#### 【0071】

化合物(VIII)は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、コンプリヘンシブ オーガニックオーガニック トランスフォーメーション(Comprehensive Organic Transformation) VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法、具体的にはオーガニック リアクションズ(Org. Rxs.) 14, 52 (1965)、シンセシス(Synthesis) 30 (1972) 等に記載の還元的アミノ化反応、オーガニック リアクションズ(Org. Rxs.) 6, 469 (1951)、ケミカル アンド ファーマシューティカル ブレティン (Chem. Pharm. Bull.) 32, 873 (1984) 等に記載のニトリルの還元反応、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.) 12, 658 (1969)、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 73, 5865 (1951) 等に記載のアジドの還元反応、オーガニック シンセシス(Org. Syn.) Coll. Vol. 2, 83 (1943)、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 72, 2786 (1950) 等に記載のGabriel合成法等によって製造することができる。

【0072】

【製造法C】化合物 (IX) と化合物 (VII) のカップリング反応により (Ib) を製造する方法。

【化67】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

本カップリング反応は前記製造法Aに準じて行うことができる。具体的には、本反応は無溶媒あるいは適当な溶媒中で行うことができる。「溶媒」は前記製造法Aで述べた「溶媒」と同様なものを用いることができるが、例えば無溶媒、あるいはエタノール等のアルコール系溶媒、トルエン等の芳香族系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒等が好ましい。

また、本カップリング反応は適当な塩基の添加して行ってもよい。また、該塩基を溶媒として用いることもできる。「塩基」は前記製造法Aで述べた「塩基」と同様なものを用いることができるが、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が好ましい。

本カップリング反応の際、化合物 (IX) の水素原子をあらかじめ金属原子、例えばリチウム、ナトリウム等のアルカリ金属等で置換しておいてもよい。

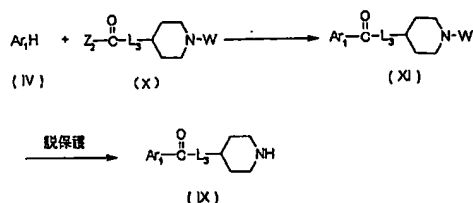
本カップリング反応は、 $-100^{\circ}\text{C}$  ないし  $300^{\circ}\text{C}$  で行うことができるが、 $0^{\circ}\text{C}$  ないし  $150^{\circ}\text{C}$  が好ましい。反応時間は、例えば1分ないし1日である。

本カップリング反応は、化合物 (IX) と化合物 (VII) を任意の比率で行うことができ、さらにどちらかを溶媒として用いることもできる。

【0073】

化合物 (IX) は、例えば以下に示すように、化合物 (IV) と (X) のフリーデル-クラフツ反応により得られた化合物 (XI) を、次いで脱保護反応に付す等の方法で製造することができる。

## 【化68】



[式中、Wはアミンの保護基を、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

アミンの保護基Wは、例えばプロテクトイブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis), Third Edition, Wiley-Interscience (1999) に記載の保護基等を用いることができる。具体的には、例えば、ホルミル、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル(例えば、アセチル、エチルカルボニル、トリフルオロアセチル、クロロアセチルなど)、ベンゾイル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル(例えば、フェノキシカルボニルなど)、C<sub>7-15</sub>アラルキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル、フルオレニルオキシカルボニルなど)などのアシル基、あるいはトリチル、フタロイルなどの炭化水素基などが挙げられ、中でもアセチル、トリフルオロアセチル、ベンジルオキシカルボニル等が好ましい。

Z<sub>2</sub>は、好ましくは、ハロゲン原子(例えば、クロル、ブロムなど)あるいは水酸基等である。

## 【0074】

化合物(IV)と(X)のフリーデルクラフツ反応は、好ましくは酸触媒を添加して行うことができるが、酸触媒を添加せずに反応を行うこともできる。反応に用いられる酸触媒としては、前記化合物(II)の製造に用いた酸触媒と同様のものが用いられるが、好ましくは、ポリリン酸、塩化アルミニウム、ジエチルアルミニウムクロリド等が挙げられる。酸触媒は、任意の当量を用いることができるが、通常、化合物(IV)あるいは化合物(X)に対して0.1当量ないし10当量である。また、場合によっては酸触媒を溶媒として用いることもできる。



溶媒は、前記化合物 (II) の製造で用いた溶媒と同様のものを適用できるが、好ましくは、例えば無溶媒、あるいはジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ニトロメタン等のニトロ化炭化水素系溶媒、ニトロベンゼン等の芳香族系溶媒、二硫化炭素等が挙げられる。

本反応は、-100℃ないし300℃で行うことができるが、通常、0℃ないし150℃が好ましい。反応時間は、例えば1分ないし3日である。

化合物 (XI) の脱保護は、例えば前記プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), Third Edition, Wiley-Interscience (1999) に記載の方法等に準じて行うことができる。具体的には、酸処理、アルカリ加水分解、接触還元反応等によって実施される。

化合物 (X) は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、特開平5-140149、ケミカル ファルマシューティカル ブリティン (Chem. Pharm. Bull.), 34, 3747 (1986)、ケミカル ファルマシューティカル ブリティン (Chem. Pharm. Bull.), 41, 529 (1993)、EP-A-0, 378,207等に記載の方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

#### 【0075】

上記 [製造法A] - [製造法C] で製造した化合物 (I a) 又は (I b) が1級および2級アミンの場合、必要に応じて他の誘導体に導いた後、単離精製することもできる。「他の誘導体」として好ましくは、該1級および2級アミンに一般的なアミン保護基で保護した化合物等が挙げられる。「一般的なアミン保護基」は、例えばプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), Third Edition, Wiley-Interscience (1999) に記載の保護基等を挙げることができる。具体的には、例えば、ホルミル、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル (例えば、アセチル、エチルカルボニルなど)、ベンゾイル、C<sub>1-6</sub>アルキル-オキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル (例えば、フェノキシカルボニルなど)、C

7-15 アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル、フルオレニルオキシカルボニルなど）などのアシル基、あるいはトリチル、フタロイルなどの炭化水素基などがあり、好ましくは、アセチル基、ベンゾイル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基等が用いられる。精製した「他の誘導体」はそれぞれに適した脱保護反応によって元の1級および2級アミンあるいはその塩に導くことができる。「脱保護反応」は、例えば前記プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis), Third Edition, Wiley-Interscience (1999) に記載の方法等に準じて行うことができる。具体的には、酸処理、アルカリ加水分解、接触還元反応等によって実施される。

「1級および2級アミンあるいはその塩」の「塩」は、例えば前記「化合物(I)、(Ia)又は(Ib)が塩である場合」の「塩」を適用することができる。

#### 【0076】

また、化合物(Ia)、(Ib)は、前述した以外の製造法によっても製造することができる。例えば、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.) 2897 (1971)、シンセシス(Synthesis) 135 (1975)、テトラヘドロン レターズ(Tetrahedron Lett.) 5595 (1990)等に記載の還元的アミノ化反応、シンセティック コミュニケーションズ(Synth. Commun.) 177 (1973)、テトラヘドロン レターズ(Tetrahedron Lett.) 4661 (1990)等に記載のエポキシドに対するアミンの付加反応、オーガニック リアクションズ(Org. Rxs.) 79 (1949)、オーガニック シンセシス(Org. Syn.) Coll. Vol. 1, 196 (1941) 等に記載の共役2重結合に対するアミンのマイケル付加反応、シンセシス(Synthesis) 752 (1978)、オーガニック リアクションズ(Org. Rxs.) 303 (1942)等に記載のアミドの還元反応、オーガニック リアクションズ(Org. Rxs.) 469 (1941)、アンゲバンテ ヘミー(Angew. Chem.) 265 (1956)等に記載のマンニッヒ反応等によっても製造することができる。

#### 【0077】

本発明で用いられる化合物A、化合物(I)、化合物(Ia)、化合物(Ib)

)(以下、化合物Bとする。)は、毒性も少なく、優れた尿流率および排尿効率の改善作用を示すと共に、排尿圧および血圧には影響を与えないことから、ヒト等の哺乳動物の排尿障害の予防・治療剤として使用することができる。例えば、以下の1)から7)等起因する排尿障害、特に排尿困難の予防・治療剤として使用することができる。1)前立腺肥大症、2)膀胱頸部閉鎖症、3)神経因性膀胱、4)糖尿病、5)手術、6)低緊張性膀胱、および7)シェーグレン症候群(ドライアイ、ドライマウス、陰乾燥等)。

より具体的には、前立腺肥大による低緊張膀胱、糖尿病による低緊張膀胱、糖尿病性神経障害による低緊張膀胱、特発性低緊張膀胱(加齢によるものを含む)、多発性硬化症による低緊張膀胱、パーキンソン病による低緊張膀胱、脊髄損傷による低緊張膀胱、手術後の低緊張膀胱、脳閉塞による低緊張膀胱、糖尿病による神経因性膀胱、糖尿病性神経障害による神経因性膀胱、多発性硬化症による神経因性膀胱、パーキンソン病による神経因性膀胱、脊髄損傷による神経因性膀胱、脳閉塞による神経因性膀胱などによる排尿困難の予防・治療剤として用いることができる。

さらに、化合物Aは、頻尿、尿失禁等の蓄尿障害の予防・治療剤としても用いることができる。

#### 【0078】

化合物Bは、自体公知の手段に従って製剤化することができ、化合物そのまま、あるいは薬理学的に許容される担体を、製剤化工程において、適宜、適量混合することにより医薬組成物、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、座剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

本発明の医薬組成物、排尿障害予防治療剤の製造に用いられる薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用される各種有機又は無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤

等の添加物を用いることもできる。

【0079】

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸等が挙げられる。

【0080】

本発明の医薬組成物、排尿障害予防治療剤で用いられる化合物Bの含有量は、剤全体の約0.1～約100重量%である。

本発明の医薬組成物、排尿障害予防治療剤の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等により異なるが、例えば、排尿困難治療剤として、成人（体重約60kg）に対して、経口剤として、1回当たり有効成分として約0.005～1000mg、好ましくは約0.05～500mg、さらに好ましくは約0.5～200mgであり、1日1回の投与でもよいし、数回に分けて投与することもできる。

【0081】

化合物Bと、排尿障害（例えば、排尿困難等）を引き起こす疾患を治療する薬剤もしくは他の疾患治療のために投与されるがそれ自体が排尿障害（例えば、排尿困難等）を惹起する薬剤とを組み合わせ用いることができる。

「排尿障害を引き起こす疾患を治療する薬剤」としては、前立腺肥大症の治療薬、前立腺癌の治療薬、慢性膀胱炎の治療薬、便秘の治療薬、大腸癌の治療薬、子宮癌の治療薬、糖尿病の治療薬、脳血管障害の治療薬、脊髄損傷の治療薬、脊髄腫瘍の治療薬、多発性硬化症の治療薬、アルツハイマー病を含む痴呆症の治療薬、パーキンソン病の治療薬、進行性核上性麻痺の治療薬、ギラン・バレー症候群の治療薬、急性汎自律神経異常症の治療薬、オリブ橋小脳萎縮症の治療薬、頸椎症の治療薬などが挙げられる。

前立腺肥大症の治療薬としては、例えば、Allylestrenol、Chlormadinone acetate、Gestonorone caproate、Norgestrol、Mestranolol、Finasteride、PA-109、THE-320などが挙げられる。また、前立腺肥大に伴う排尿障害の治療薬として、YM-31758、YM-32906、KF-20405、MK-0434、フィナステリド、CS-891などのα-リダクターゼ阻害薬などが挙げられる。

前立腺癌の治療薬としては、例えば、Ifosfamide、Estramustine phosphate sodium、Cyproterone、Chlormadinone acetate、Flutamide、Cisplatin、Lonidamine、Peplomycin、Leuprorelin、Finasteride、Triptorelin-DDS、Buserelin、Goserelin-DDS、Fenretinide、Bicalutamide、Vinorelbine、Nilutamide、Leuprolide-DDS、Deslorelin、Cetrorelix、Ranpirnase、Leuprorelin-DDS、Satraplatin、Prinomastat、Exisulind、Buserelin-DDS、Abarelix-DDSなどが挙げられる。

慢性膀胱炎の治療薬としては、例えば、Flavoxate hydrochlorideなどが挙げられる。

便秘の治療薬としては、例えば、Sennoside A・B、Phenovalinなどが上げられる。

大腸癌の治療薬としては、例えば、Chromomycin A3、Fluorouracil、Tegafur、Krestinなどが挙げられる。

子宮癌の治療薬としては、例えば、Chromomycin A3、Fluorouracil、Bleomycin hydrochloride、Medroxyprogesterone acetateなどが挙げられる。

【 0 0 8 2 】

糖尿病の治療薬としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ピグアナイド剤、インスリン、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、 $\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、CS-011などが挙げられる。

インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレバグリニド、ナテグリニド、

KAD-1229、JTT-608などが挙げられる。

ピグアナイド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。

インスリンとしては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9 (w/w) %の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1など）であってもよい。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

$\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えばAJ-9677、BMS-196085、SB-226552、SR-58611-A、CP-114271、L-755507などが挙げられる。

上記以外にも、糖尿病治療薬としては、例えばエルゴセット、プラムリントイド、レプチン、BAY-27-9955などが挙げられる。  
などが挙げられる。

#### 【0083】

脳血管障害の治療薬としては、例えば、Nicaraven、Bencyclane fumarate、Eurnamonine、Flunarizine、Nilvadipine、Ibudilast、Argatroban、Nizofenone、Naftidrofuryl、Nicergoline、Nimodipine、Papaveroline、Alteplase、Viquidil hydrochloride、Moxisylyte、Pentoxifylline、Dihydroergotoxine mesylate、Lemildipine、Cyclandelate、Xanthinol nicotinate、Febarbamate、Cinnarizine、Memantine、Ifenprodil、Meclofenoxate hydrochloride、Ebselen、Clopidogrel、Nebracetam、Edaravone、Clinprost-DDS、Vatanidipine、Ancrod、Dipyridamoleなどが挙げられる。

脊髄損傷の治療薬としては、例えば、Methylprednisolone、Dural graft matrixなどが挙げられる。

脊髄腫瘍の治療薬としては、例えば、Nimustine hydrochlorideなどが挙げられる。

多発性硬化症の治療薬としては、例えば、Interferon- $\beta$ -1bなどが挙げられる。

【0084】

アルツハイマー病を含む痴呆症の治療薬としては、例えば、Aniracetam、Arginine pyroglutamate、Nefiracetam、Nimodipine、Piracetam、Propenthylline、Vinpocetine、Indeloxazine、Vitamin E、Cinepazide、Memantine、Lisuride hydrogen malate、Pramiracetam、Zuclopenthixol、Protirelin、EGB-761、Acetyl-L-carnitine、Phosphatidylserine、Nebracetam、Taltireline、Choline alphoscerate、Ipidacrine、Talsaclidine、Cerebrolysin、Rofecoxib、ST-618、T-588、Tacrine、Physostigmine-DDS、Huperzine A、Donepezil、Rivastigmine、Metrifonate、TAK-147などが挙げられる。

パーキンソン病の治療薬としては、例えば、Talipexole、Amantadine、Pergolide、Bromocriptine、Selegiline、Mazaticol hydrochloride、Memantine、Lisuride hydrogen malate、Trihexyphenidyl、Piroheptin hydrochloride、Terguride、Ropinirole、Ganglioside-GM1、Droxidopa、Riluzole、Gabergoline、Entacapone、Rasagiline、Pramipexole、L-dopa-methylester、Tolcapone、Remacemide、Dihydroergocryptine、Carbidopa、Selegiline-DDS、Apomorphine、Apomorphine-DDS、Etilevodopa、Levodopaなどが挙げられる。

進行性核上性麻痺の治療薬としては、例えば、L-ドーパ (L-dopa)、カルビドパ (carbidopa)、ブロモクリプチン (bromocriptine)、ペルゴリド (pergolide)、リスリド (lisuride)、アミトリプチリン (amitriptyline) などが挙げられる。

ギラン・バレー症候群の治療薬としては、例えば、ステロイド剤やプロチレリン (protireline) などのTRH製剤などが挙げられる。

急性汎自律神経異常症の治療薬としては、例えば、ステロイド剤、ドロキシドーパ (L-threo-DOPS)、ジヒドロエルゴタミン (dihydroergotamine)、アメジニウム (amezinium) などが挙げられる。



オリーブ橋小脳萎縮症の治療薬としては、例えば、TRH製剤、ステロイド剤あるいはミドドリン (midodrine)、アメジニウム (amezinium) などが挙げられる。

頸椎症の治療薬としては、例えば、消炎鎮静薬などが挙げられる。

# 【0085】

「他の疾患治療のために投与されるがそれ自体が排尿障害を惹起する薬剤」としては、例えば、鎮痛薬（モルヒネ、塩酸トラマドールなど）、中枢性骨格筋弛緩薬（バクロフェンなど）、ブチロフェノン系抗精神病薬（ハロペリドールなど）、頻尿・尿失禁治療薬（塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン、トルテロジン、ダリフェナシン、YM-905/YM-537、テミベリン (NS-21)、KRP-197、トロスピウムなどのムスカリン拮抗薬；塩酸フラボキサートなどの平滑筋弛緩薬；NC-1800などの筋弛緩薬；クレンブトールなどのBeta2 アゴニスト；ZD-0947、NS-8、KW-7158、WAY-151616などのカリウムチャンネル開口薬；ONO-8711などのPGE2 アンタゴニスト；レジニフェラトキシン、カプサイシンなどのバニロイド受容体アゴニスト；TAK-637、SR-48968 (saredutant)、SB-223412 (talnerant) などのタキキニン拮抗薬；デルタオピオイドアゴニストなど）、鎮痙薬（臭化ブチルスコブラミン、臭化ブトロピウム、臭化チキジウム、臭化チメピジウム、臭化プロバンテリンなど）、消化管潰瘍治療薬（コランチル、メサフィリン、シメチジンなど）、パーキンソン病治療薬（塩酸トリヘキシフェニジル、ピペリデン、塩酸マザチコール、レボドパなど）、抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ホモクロルシクリジンなど）、三環系抗うつ薬（塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸クロミプラミン、アモキサピン、塩酸デシプラミンなど）、フェノチアジン系抗精神病薬（クロルプロマジン、プロペリシアジン、レボメプロマジン、チオリダジンなど）、ベンゾジアゼピン系精神安定薬・睡眠鎮静薬（ジアゼパム、クロルジアゼボキシド、クロチアゼパム、エスタゾラムなど）、抗不整脈薬（ジソピラミドなど）、血管拡張薬（塩酸ヒドララジンなど）、脳末梢循環改善薬（ペントキシフィリンなど）、気管支拡張薬（テオフィリン、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリンなど）、 $\beta$ -アドレナリン遮断薬（塩酸プロプラノロールなど）、感冒薬（ダンリッチなど）、末

梢性骨格筋弛緩薬（ダントロレンナトリウムなど）、抗結核薬（イソニアジドなど）などが挙げられる。

【0086】

化合物Bと前記した併用薬物を組み合わせて用いる場合には、個々の薬物の最少推奨臨床投与量を基準とし、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、投与方法、剤型、薬物の組み合わせなどにより、適宜選択することができる。ある特定の患者の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

典型的には、化合物Bと、各種疾患治療薬から選ばれる少なくとも一種の化合物またはその塩との組み合わせに関する個々の一日投与量は、それらが単独で投与される場合の実態に関して最少推奨臨床投与量の約1/50以上最大推奨レベル以下の範囲である。

【0087】

【発明の実施の形態】

本発明は、さらに以下の実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は0ないし30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。

本文中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

- s : シングレット (singlet)
- d : ダブルレット (doublet)
- t : トリプレット (triplet)
- q : クアルテット (quartet)
- m : マルチプレット (multiplet)
- br : ブロード (broad)

J : カップリング定数 (coupling constant)  
 Hz : ヘルツ (Hertz)  
 CDCl<sub>3</sub>: 重クロロホルム  
 DMSO-d<sub>6</sub>: 重ジメチルスルホキシド  
<sup>1</sup>H NMR : プロトン核磁気共鳴 (通常フリー体をCDCl<sub>3</sub>中で、塩酸塩をDMSO-d<sub>6</sub>中で測定した。)  
 IR : 赤外吸収スペクトル  
 MS : 質量スペクトル (通常電子衝撃イオン化法を用いて測定した。)  
 【0088】

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

DNA	: デオキシリボ核酸
cDNA	: 相補的デオキシリボ核酸
A	: アデニン
T	: チミン
G	: グアニン
C	: シトシン
RNA	: リボ核酸
mRNA	: メッセンジャーリボ核酸
dATP	: デオキシアデノシン三リン酸
dTTP	: デオキシチミジン三リン酸
dGTP	: デオキシグアノシン三リン酸
dCTP	: デオキシシチジン三リン酸
ATP	: アデノシン三リン酸
EDTA	: エチレンジアミン四酢酸
SDS	: ドデシル硫酸ナトリウム

E I A	: エンザイムイムノアッセイ
G l y	: グリシン
A l a	: アラニン
V a l	: バリン
L e u	: ロイシン
I l e	: イソロイシン
S e r	: セリン
T h r	: スレオニン
C y s	: システイン
M e t	: メチオニン
G l u	: グルタミン酸
A s p	: アスパラギン酸
L y s	: リジン
A r g	: アルギニン
H i s	: ヒスチジン
P h e	: フェニルアラニン
T y r	: チロシン
T r p	: トリプトファン
P r o	: プロリン
A s n	: アスパラギン
G l n	: グルタミン
p G l	: ピログルタミン酸
T C	: チアゾリジン-4 (R) -カルボキサミド基

【0089】

また、本明細書中で繁用される置換基、保護基、溶媒および試薬を下記の記号で表記する。

M e	: メチル基
E t	: エチル基
B u	: ブチル基

Ph	: フェニル基
Tos	: p-トルエンスルホニル
CHO	: ホルミル
Bzl	: ベンジル
Cl <sub>2</sub> Bzl	: 2, 6-ジクロロベンジル
Bom	: ベンジルオキシメチル
Z	: ベンジルオキシカルボニル
Cl-Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
Br-Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
Boc	: t-ブトキシカルボニル
DNP	: ジニトロフェノール
Trt	: トリチル
Bum	: t-ブトキシメチル
Fmoc	: N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
THF	: テトラヒドロフラン
DMF	: N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	: ジメチルスルホキシド
IPe	: ジイソプロピルエーテル
HOBT	: 1-ヒドロキシベンズトリアゾール
HOObt	: 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシー-4-オキソ- 1, 2, 3-ベンゾトリアジン
HONB	: 1-ヒドロキシー-5-ノルボルネン-2, 3-ジカル ボジイミド
DCC	: N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
DMAP	: 4-ジメチルアミノピリジン
WSCD	: 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイ ミド
WSC	: 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイ ミド 塩酸塩

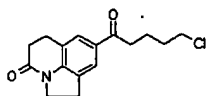
【0090】

## 【実施例】

## 参考例 1

8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン

【化 69】



1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(30.0g) および5-クロロバレリルクロリド(26.8ml) の1,2-ジクロロエタン(70ml) 溶液に、水冷下、塩化アルミニウム(55g, 410mmol) を少量ずつ加えた。室温で30分攪拌後、反応溶液を氷(500g) に注ぎ、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、エタノール-ジエチルエーテルから結晶化することにより淡黄色固形物(36.5g) を得た。さらにエタノール-ジエチルエーテルから再結晶により、表題化合物を融点110-111℃の無色結晶(32.4g)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-2.00 (4H, m), 2.72 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.85-3.15 (4H, m), 3.23 (2H, t,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 3.55-3.65 (2H, m), 4.14 (2H, t,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$  として

計算値: C, 65.86; H, 6.22; N, 4.80.

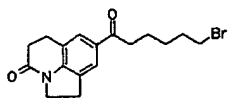
実験値: C, 66.29; H, 6.28; N, 4.82.

【0091】

## 参考例 2

8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン

## 【化70】



1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-4-オン(3.00g) および6-ブロモヘキサノイルクロリド(2.91ml) を用いて、参考例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物(3.94g) を融点97-98℃の白色結晶として得た。

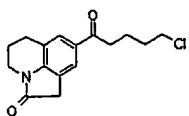
$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40-1.60 (2H, m), 1.65-2.00 (4H, m), 2.72 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.94 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 3.03 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.23 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.43 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

## 【0092】

## 参考例3

8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-2(1H)-オン

## 【化71】



5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-2(1H)-オン(3.46g) および5-クロロバレリルクロリド(3.4g) を用いて、参考例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物(3.78g) を融点89-90℃の淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.85-1.94 (4H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.83 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.96 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, s), 3.60 (2H, d,  $J = 4\text{Hz}$ ), 3.74 (2H, d,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, s).

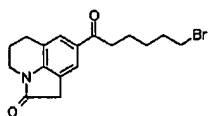
IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1718, 1667, 1605, 1501, 1345, 1289, 1152.

## 【0093】

## 参考例4

8-(6-ブロモヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン

【化72】



5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび6-ブロモヘキサノイルクロリドを用いて、参考例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物(5.13g)を融点86-87℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.57 (2H, m), 1.73-1.80 (2H, m), 1.88-1.96 (2H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.83 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.94 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.43 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, s), 3.74 (2H, d,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, s).

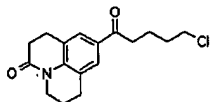
IR (KBr)  $\nu\text{ cm}^{-1}$ : 1711, 1674, 1602, 1496, 1350, 1276, 1162.

【0094】

参考例5

9-(5-クロロペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン

【化73】



2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび5-クロロバレリルクロリドを用いて、参考例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物(3.53g)を融点83-84℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-2.00 (6H, m), 2.68 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.85 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.93-2.98 (4H, m), 3.59 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.89 (2H, d,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J = 5.3\text{Hz}$ ).



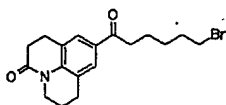
IR (KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1675, 1602, 1365, 1301, 1156.

【 0 0 9 5 】

参考例 6

9-(6-ブロモヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン

【化 7 4】



2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび6-ブロモヘキサノイルクロリドを用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(3.90g)を融点52-53℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.57 (2H, m), 1.73-1.80 (2H, m), 1.89-2.00 (4H, m), 2.68 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.85 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.93-2.97 (4H, m), 3.43 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.89 (2H, d,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J = 5.3\text{Hz}$ ).

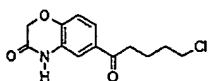
IR (KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1667, 1600, 1358, 1337, 1158.

【 0 0 9 6 】

参考例 7

6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン

【化 7 5】



2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン(10.0g) および5-クロロバレリルクロリド(12.5g)を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(12.0g)を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.69-1.92 (4H, m), 2.97 (2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 3.59 (2H, t,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 4.71 (2H, s), 7.03 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.52 (1H,

d,  $J = 0.9\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.2\text{Hz}$ ), 8.52 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$  として

計算値: C, 58.32; H, 5.27; N, 5.23.

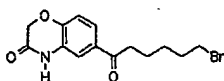
実験値: C, 58.06; H, 5.55; N, 4.96.

【0097】

参考例 8

6-(6-ブロモヘキサノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン

【化 76】



2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン(15.0g) および6-ブロモヘキサノイルクロリド(25.8g)を用いて、参考例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物(14.8g)を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.58 (2H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.95 (2H, t,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 3.44 (2H, t,  $J = 4.5\text{Hz}$ ), 4.71 (2H, s), 7.02 (1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J = 1.4\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J = 5.6, 1.2\text{Hz}$ ), 9.02 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$  として

計算値: C, 51.55; H, 4.94; N, 4.29.

実験値: C, 52.14; H, 4.87; N, 4.32.

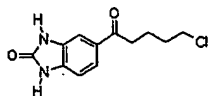
MS  $m/z$ : 327  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0098】

参考例 9

5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン

【化 77】



1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン(4.00g) および5-クロロバレリルクロリド(9.24g) を用いて、参考例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物(4.36g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.76 (4H, m), 2.99-3.04 (2H, m), 3.65-3.69 (2H, m), 7.00 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, s), 7.67 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.4\text{Hz}$ ), 10.88 (1H, s), 11.04 (1H, s).

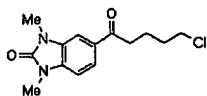
MS  $m/z$ : 253  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0099】

#### 参考例10

5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン

【化78】



1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン(3.00g) および5-クロロバレリルクロリド(5.74g) を用いて、参考例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物(3.67g) を無色結晶として得た。

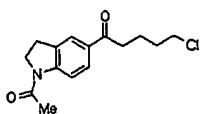
$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.74-1.80 (4H, m), 3.06-3.11 (2H, m), 3.38 (6H, d,  $J = 3.4\text{Hz}$ ), 3.68-3.72 (2H, m), 7.26 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J = 1.5\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.7\text{Hz}$ ).

【0100】

#### 参考例11

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-クロロペンタン-1-オン

【化79】



1-アセチルインドリン(1.60g) および5-クロロバレリルクロリド(1.70g) を用い

て、参考例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.26g)を融点90-91℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.84-1.88 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.97 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.24 (2H, t,  $J = 8\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7.82 (2H, br.d,  $J = 10\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ).

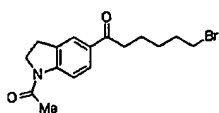
IR (KBr)  $\nu \text{ cm}^{-1}$ : 1666, 1603, 1488, 1442, 1398, 1336, 1235.

【0101】

参考例12

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-6-ブロモ-1-ヘキサノン

【化80】



1-アセチルインドリンおよび6-ブロモヘキサノイルクロリドを用いて、参考例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.27g)を融点110-111℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49-1.57 (2H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 1.88-1.95 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.94 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.23 (2H, t,  $J = 8\text{Hz}$ ), 3.42 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7.82 (2H, br.d,  $J = 10\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ).

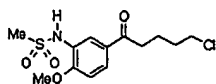
IR (KBr)  $\nu \text{ cm}^{-1}$ : 1665, 1600, 1487, 1440, 1390, 1322, 1257.

【0102】

参考例13

N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2-メトキシフェニル]メタンスルホンアミド

【化81】



N-(2-メトキシフェニル)メタンスルホンアミド(10.0g) および5-クロロバレリル

クロリド(7.06ml) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(9.15g) を無色結晶として得た。

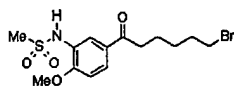
$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-1.95 (4H, m), 2.98 (2H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 3.00 (3H, s), 3.58 (2H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 3.97 (3H, s), 6.58 (1H, s), 6.99 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ).

【0103】

参考例 14

N-[5-(6-ブロモヘキサノイル)-2-メトキシフェニル]メタンスルホンアミド

【化 82】



N-(2-メトキシフェニル)メタンスルホンアミド(10.0g) および6-ブロモヘキサノイルクロリド(8.37ml) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(9.80g) を無色結晶として得た。

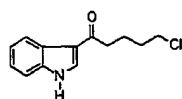
$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.35-1.45 (2H, m); 1.55-1.70 (2H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.90-3.00 (5H, m), 3.51 (2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.89 (3H, s), 7.16 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.80-7.90 (2H, m), 9.11 (1H, s).

【0104】

参考例 15

5-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-ペンタノン

【化 83】



インドール(1.00g) および5-クロロバレリルクロリド(1.68ml) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.55g) を融点165-167℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.60-1.90 (4H, m), 2.89 (2H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 3

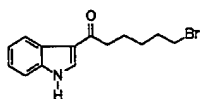
.69 (2H, t,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 7.10-7.30 (2H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 8.10-8.25 (1H, m), 8.34 (1H, d,  $J = 3.0\text{Hz}$ ), 11.92 (1H, s).

【0105】

参考例 16

6-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-ヘキサノン

【化84】



インドール(5.00g) および6-ブロモヘキサノイルクロリド(9.95ml) を用いて、参考例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物(9.65g) を融点 $150-151^{\circ}\text{C}$ の無色結晶として得た。

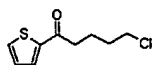
$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.40-1.95 (6H, m), 2.86 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 7.10-7.30 (2H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 8.34 (1H, d,  $J = 3.2\text{Hz}$ ), 11.91 (1H, s).

【0106】

参考例 17

5-クロロ-1-(2-チエニル)-1-ペンタノン

【化85】



チオフェン(1.00ml) および5-クロロバレリルクロリド(1.63ml) を用いて、参考例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物(2.20g) を淡黄色固形物として得た。

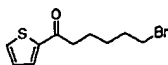
$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-2.00 (4H, m), 2.96 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J = 5.0, 3.6\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, dd,  $J = 5.0, 1.2\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J = 3.6, 1.2\text{Hz}$ ).

【0107】

## 参考例 18

6-ブロモ-1-(2-チエニル)-1-ヘキサノン

【化 86】



チオフェン(5ml) および6-ブロモヘキサノイルクロリド(10.5ml) を用いて、参考例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物(12.8g)を淡赤色固形物として得た。

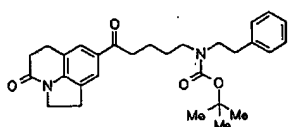
$^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40-2.00 (6H, m), 2.93 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.42 (2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, dd,  $J = 5.0, 3.6\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J = 5.0, 1.2\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, dd,  $J = 3.6, 1.2\text{Hz}$ ).

【0108】

## 参考例 19

5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

【化 87】



参考例1で得た8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(3.00g) および2-フェニルエチルアミン(2.50g)の混合物を120℃で5分間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液にメタノール(20ml) およびトリエチルアミン(6.89ml)を加え、次いで二炭酸ジ-tert-ブチル(9.00g)のメタノール(10ml)溶液を滴下し、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、表題化合物を淡黄色油状物(3.00g)として得た。

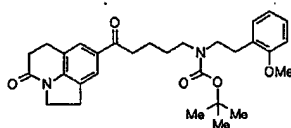
$^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 1.45-1.80 (4H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.75-3.00 (4H, m), 3.01 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.05-3.30 (4H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 4.12 (2H, t,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 7.10-7.35 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

【 0 1 0 9 】

参考例 2 0

2-(2-メトキシフェニル)エチル [5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-8-イル)ペンチル] カルバミン酸 tert-ブチル

【化 8 8】



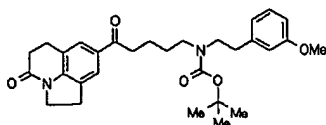
参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-4-オン (800mg) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン (1.24g) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.16 g) を淡黄色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 1.45-1.75 (4H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.75-3.00 (4H, m), 3.01 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.05-3.30 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.80-6.90 (2H, m), 7.05-7.25 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

【 0 1 1 0 】

参考例 2 1

2-(3-メトキシフェニル)エチル [5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-8-イル)ペンチル] カルバミン酸 tert-ブチル

【化 8 9】





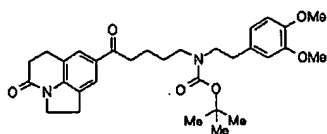
参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3, 2,1-ij] キノリン-4-オン (2.00g) および 2-(3-メトキシフェニル)エチルアミン (3.11g) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (3.02 g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 1.50-1.80 (4H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.75-3.00 (4H, m), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.10-3.25 (4H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.13 (2H, t,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 6.65-6.85 (3H, m), 7.20 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

【0111】

#### 参考例 22

2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル [5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル  
【化90】



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3, 2,1-ij] キノリン-4-オン (500mg) および 2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルアミン (930mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (408mg) を淡黄色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 1.45-1.80 (4H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.75-3.00 (4H, m), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.05-3.30 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.65-6.85 (3H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

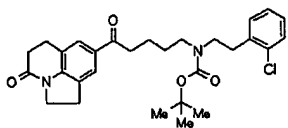
【0112】

#### 参考例 23

2-(2-クロロフェニル)エチル [5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-

ピロロ [3,2,1-*i*]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル

【化 9 1】



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-*i*]キノリン-4-オン (1.00g) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン (1.60g) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.50g) を淡黄色油状物として得た。

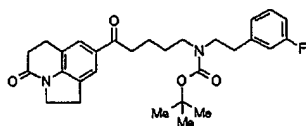
$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.50-1.80 (4H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.80-3.35 (10H, m), 3.41 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.00-7.40 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

【0 1 1 3】

参考例 24

2-(3-フルオロフェニル)エチル [5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-*i*]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル

【化 9 2】



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-*i*]キノリン-4-オン (1.00g) および 2-(3-フルオロフェニル)エチルアミン (1.43g) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.40g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (4H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.75-3.30 (10H, m), 3.39 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 6.80-7.05 (3H, m), 7.15-7.30 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

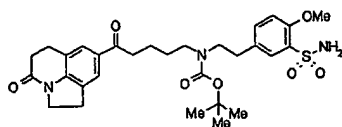
).

【0114】

参考例 25

2-[3-(アミノスルホニル)-4-メトキシフェニル]エチル [5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

【化93】



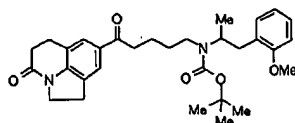
参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-4-オン (800mg) および 2-[3-(アミノスルホニル)-4-メトキシフェニル]エチルアミン (1.89g) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (605mg) を淡黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40-1.80 (4H, m), 1.44 (9H, s), 2.70 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.92 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.6Hz), 3.10-3.25 (2H, m), 3.22 (2H, t, J = 8.6Hz), 3.35 (2H, t, J = 7.6Hz), 3.99 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 8.8Hz), 5.30 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.20-7.45 (1H, m), 7.60-7.75 (3H, m).

【0115】

参考例 26

2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチル [5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

【化94】



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-4-オン (500mg) および 2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミン (848mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (641mg) を淡黄色油状物として得た。

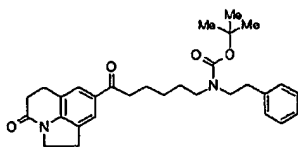
$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19 (3H, d,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 1.30-2.00 (9H, m), 1.37 (9H, s), 2.71 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.80-3.10 (6H, m), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.82 (3H, s), 4.13 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 6.75-7.20 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

【0116】

参考例 27

6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-8-イル)ヘキシル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

【化95】



参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-4-オン (500mg) および 2-フェニルエチルアミン (0.538ml) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (450mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.60 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.75-2.90 (2H, m), 2.90 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.05-3.45 (4H, m), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.35 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

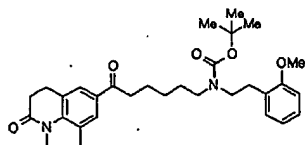
【0117】

参考例 28

2-(2-メトキシフェニル)エチル [6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4

H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル

【化96】



参考例2で得た8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-4-オン (1.50g) および2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン (1.94g) を用いて、参考例19と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.51g) を淡黄色油状物として得た。

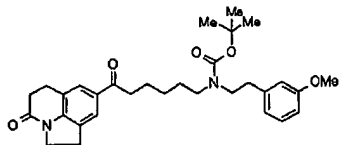
$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.60 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.75-2.90 (2H, m), 2.90 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.05-3.45 (6H, m), 3.82 (3H, s), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.80-6.90 (2H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

【0118】

参考例29

2-(3-メトキシフェニル)エチル [6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル

【化97】



参考例2で得た8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-4-オン (500mg) および2-(3-メトキシフェニル)エチルアミン (650mg) を用いて、参考例19と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (562mg) を淡黄色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.60 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.74 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 2.71 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2

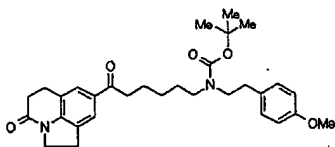
.75-2.85 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.05-3.45 (4H, m), 3.22 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.79 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.70-6.85 (3H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

【0119】

参考例 30

2-(4-メトキシフェニル)エチル [6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル

【化98】



参考例 2 で得た 8-(6-ブromoヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(700mg) および 2-(4-メトキシフェニル)エチルアミン(907mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(900mg) を淡黄色油状物として得た。

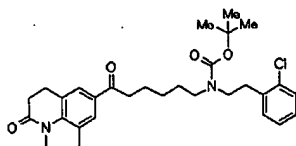
$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.55 (4H, m), 1.41 (9H, s), 1.60-1.75 (2H, m), 2.60-2.75 (4H, m), 2.85 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.00-3.35 (4H, m), 3.17 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.74 (3H, s), 4.08 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.75-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.67 (1H, s).

【0120】

参考例 31

2-(2-クロロフェニル)エチル [6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル

## 【化99】



参考例2で得た8-(6-ブromoヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3, 2,1-i] キノリン-4-オン(500mg) および2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(430mg) を用いて、参考例19と同様の操作を行うことにより、表題化合物(540mg) を淡黄色油状物として得た。

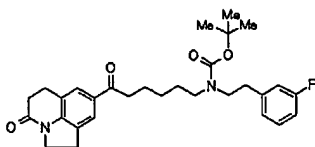
$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.60 (4H, m), 1.41 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.85-3.30 (4H, m), 2.89 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.39 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.35 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

## 【0121】

## 参考例32

2-(3-フルオロフェニル)エチル [6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-8-イル)ヘキシル] カルバミン酸 tert-ブチル

## 【化100】



参考例2で得た8-(6-ブromoヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3, 2,1-i] キノリン-4-オン(500mg) および2-(3-フルオロフェニル)エチルアミン(600mg) を用いて、参考例19と同様の操作を行うことにより、表題化合物(613mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.60 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.74 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 2.71 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.75-2.90 (2H, m), 2.90 (2H, t

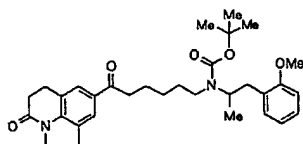
,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.05-3.45 (2H, m), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.37 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.80-7.00 (3H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

【0122】

参考例 33

2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチル [6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル

【化101】



参考例 2 で得た 8-(6-ブromoヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-4-オン (600mg) および 2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミン (850mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (467mg) を淡黄色油状物として得た。

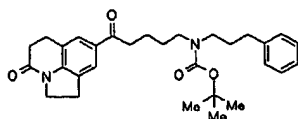
$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18 (3H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 1.25-1.90 (6H, m), 1.36 (9H, s), 2.71 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.75-3.20 (5H, m), 2.88 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.82 (3H, s), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.80-7.25 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

【0123】

参考例 34

5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-8-イル)ペンチル (3-フェニルプロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

【化102】





参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3, 2,1-i] キノリン-4-オン (500mg) および 3-フェニル-1-プロピルアミン (694mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (660mg) を淡黄色油状物として得た。

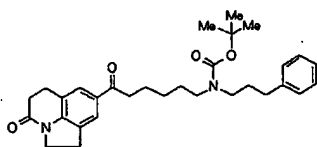
$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-2.00 (6H, m), 1.43 (9H, s), 2.60 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.71 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.93 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.10-3.40 (6H, m), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.35 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

【0124】

参考例 35

6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-8-イル)ヘキシル(3-フェニルプロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

【化103】



参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3, 2,1-i] キノリン-4-オン (700mg) および 3-フェニル-1-プロピルアミン (811mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (906mg) を無色油状物として得た。

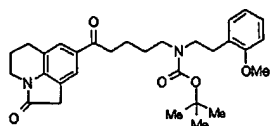
$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.60 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.74 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 1.84 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 2.59 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.71 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.90 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.10-3.30 (6H, m), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.30 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

【0125】

参考例 36

2-(2-メトキシフェニル)エチル [5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

【化104】



参考例3で得た8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-2(1H)-オン(293mg) および2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(378mg)を用いて、参考例19と同様の操作を行うことにより、表題化合物(86mg)を淡黄色油状物として得た。

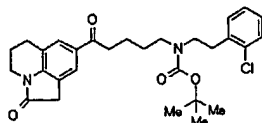
$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 1.51-1.76 (4H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.81 (4H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.88-2.96 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.32-3.41 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.82 (3H, s), 6.83-6.89 (2H, m), 7.09-7.21 (2H, m), 7.73 (2H, s).

【0126】

参考例37

2-(2-クロロフェニル)エチル [5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

【化105】



参考例3で得た8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-2(1H)-オンおよび2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例19と同様の操作を行うことにより、表題化合物(147mg)を淡黄色油状物として得た

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.51-1.76 (4H, m), 2.00-2.06 (2H, m),

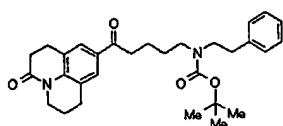
m), 2.82 (2H, t, J = 6Hz), 2.87-3.00 (4H, m), 3.10-3.26 (2H, m), 3.41 (2H, t, J = 7Hz), 3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t, J = 6Hz), 7.13-7.24 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.2Hz), 7.73 (2H, s).

【0127】

参考例 38

5-オキソ-5-(3-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-i]キノリン-9-イル)ペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

【化106】



参考例 5 で得た 9-(5-クロロペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-i]キノリン-5-オンおよび 2-フェニルエチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(320mg)を淡黄色油状物として得た。

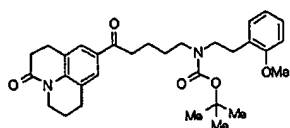
$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 1.51-1.75 (4H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 6Hz), 2.82-2.85 (4H, m), 2.92-2.95 (4H, m), 3.12-3.24 (2H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.89 (2H, t, J = 6Hz), 7.18-7.30 (5H, m), 7.61 (2H, d, J = 5Hz).

【0128】

参考例 39

2-(2-メトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(3-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-i]キノリン-9-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

【化107】



参考例 5 で得た 9-(5-クロロペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド [3,2,1-ij] キノリン-5-オンおよび 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(414mg) を淡黄色油状物として得た。

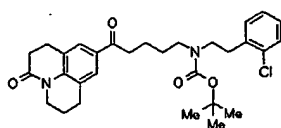
$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 1.51-1.76 (4H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.82-2.85 (4H, m), 2.91-2.95 (4H, m), 3.13-3.25 (2H, m), 3.31-3.42 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.83-6.89 (2H, m), 7.07-7.21 (2H, m), 7.61 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

【 0 1 2 9 】

参考例 4 0

2-(2-クロロフェニル)エチル [5-オキソ-5-(3-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド [3,2,1-ij] キノリン-9-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

【 化 1 0 8 】



参考例 5 で得た 9-(5-クロロペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド [3,2,1-ij] キノリン-5-オンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(385mg) を淡黄色油状物として得た。

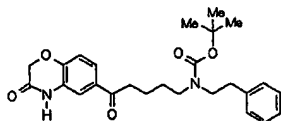
$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.51-1.76 (4H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.84 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.94 (6H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 3.12-3.26 (2H, m), 3.41 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.13-7.19 (3H, m), 7.33 (1H, d,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

【 0 1 3 0 】

参考例 4 1

5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

## 【化109】



参考例7で得た6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび2-フェニルエチルアミンを用いて、参考例19と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

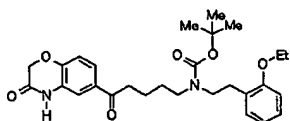
$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, m), 1.58 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.81 (2H, m), 2.90-2.94 (2H, m), 3.15-3.22 (2H, m), 3.37 (2H, m), 4.69 (2H, s), 6.99 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.16-7.30 (5H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 9.36 (1H, s).

## 【0131】

## 参考例42

2-(2-エトキシフェニル)エチル [5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

## 【化110】



参考例7で得た6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび2-(2-エトキシフェニル)エチルアミンを用いて、参考例19と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

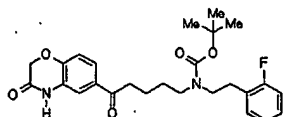
$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (3H, t,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 1.44 (9H, s), 1.60-1.73 (4H, m), 2.83-2.94 (4H, m), 3.18-3.36 (4H, m), 3.99-4.06 (2H, m), 4.68 (2H, s), 6.80-6.87 (2H, m), 6.96-6.99 (1H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 7.07-7.18 (2H, m), 7.58-7.63 (2H, m), 9.67 (1H, s).

## 【0132】

参考例 4 3

2-(2-フルオロフェニル)エチル [5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル] カルバミン酸 tert-ブチル

【化 1 1 1】



参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび 2-(2-フルオロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

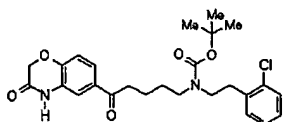
$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (9H, m), 1.52-1.78 (4H, m), 2.82-2.96 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.36-3.43 (2H, m), 4.69 (2H, s), 6.96-7.08 (3H, m), 7.14-7.23 (2H, m), 7.58-7.63 (2H, m), 9.16 (1H, s).

【0 1 3 3】

参考例 4 4

2-(2-クロロフェニル)エチル [5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル] カルバミン酸 tert-ブチル

【化 1 1 2】



参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

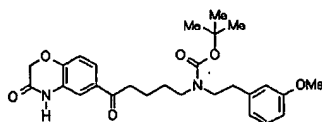
$^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (9H, m), 1.67 (4H, m), 2.92 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 4.69 (2H, s), 6.99 (1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.17 (3H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.61-7.62 (2H, m), 9.56 (1H, s).

【0134】

参考例 45

2-(3-メトキシフェニル)エチル [5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル] カルバミン酸 tert-ブチル

【化113】



参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび 2-(3-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

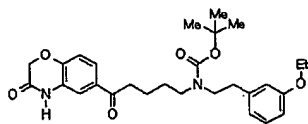
$^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, m), 1.55-1.77 (4H, m), 2.75-2.82 (2H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.37 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.69 (2H, s), 6.73-6.78 (3H, m), 6.99 (1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.16-7.23 (1H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 9.46 (1H, s).

【0135】

参考例 46

2-(3-エトキシフェニル)エチル [5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル] カルバミン酸 tert-ブチル

【化114】



参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび 2-(3-エトキシフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (3H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 1.45 (9H, s), 1.55-1.7

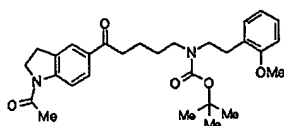
7 (4H, m), 2.74-2.81 (2H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.21 (2H, m), 3.36 (2H, m), 4.01 (2H, q, J = 7Hz), 4.69 (2H, s), 6.72-6.76 (3H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.14-7.22 (1H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 9.43 (1H, s).

【0136】

参考例 47

5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル [2-(2-メトキシフェニル)エチル] カルバミン酸 tert-ブチル

【化115】



参考例 11 で得た 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-クロロペンタン-1-オン (280mg) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン (378mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (170mg) を淡黄色油状物として得た。

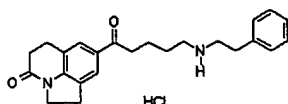
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 1.51-1.72 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.75-2.88 (2H, m), 2.90-2.95 (2H, m), 3.08-3.22 (4H, m), 3.32-3.41 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.07 (2H, t, J = 7Hz), 6.81-6.87 (2H, m), 7.08-7.19 (2H, m), 7.77-7.81 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 8.5Hz).

【0137】

実施例 1

8-[5-[(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化116】





参考例 19 で得た 5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-8-イル)ペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル (3.00g) のエタノール(5ml) 溶液に 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液(15ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をエタノール-酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物を融点 166-168 °C の無色結晶(1.98g)として得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60-1.75 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.90-3.20 (10H, m), 3.18 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.40 (5H, m), 7.73 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.95-9.10 (2H, br).

元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$  として

計算値: C, 69.80; H, 7.08; N, 6.78.

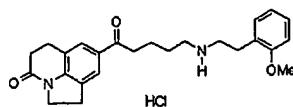
実験値: C, 69.43; H, 7.06; N, 6.72.

【0138】

## 実施例 2

8-(5-{[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-4-オン 塩酸塩

【化 117】



参考例 20 で得た 2-(2-メトキシフェニル)エチル [5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(1.16g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(835mg) を融点 94-96°C の無色結晶として得た。 $^1\text{H}$  NMR(200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.85-3.15 (10H, m), 3.18 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.91 (1H, dt,  $J = 7.3, 1.0\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.15-7.30 (2H, m), 7.74 (2

H, s), 8.95-9.15 (2H, br).

元素分析  $C_{25}H_{30}N_2O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$  として

計算値: C, 62.69; H, 7.36; N, 5.85.

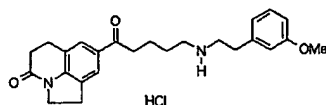
実験値: C, 63.02; H, 7.15; N, 5.82.

【0139】

### 実施例 3

8-(5-([2-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ)ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラ  
ヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化118】



参考例 21 で得た 2-(3-メトキシフェニル)エチル [5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(3.02g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(2.32g) を融点 97-100℃ の無色結晶として得た。

$^1H$  NMR(200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.85-3.20 (10H, m), 3.17 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.75 (3H, s), 3.99 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.75-6.85 (3H, m), 7.25 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.74 (2H, s), 9.15-9.35 (2H, br).

元素分析  $C_{25}H_{30}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$  として

計算値: C, 63.89; H, 7.29; N, 5.96.

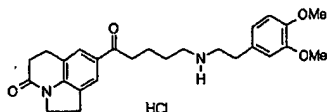
実験値: C, 64.01; H, 7.01; N, 6.01.

【0140】

### 実施例 4

8-(5-([2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]アミノ)ペンタノイル)-1,2,5,6-テ  
トラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

## 【化 1 1 9】



参考例 2 2 で得た 2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル [5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(408mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(290mg) を融点175-176℃の無色結晶として得た。

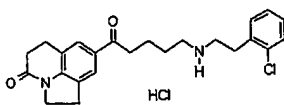
$^1\text{H}$  NMR(200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.80-3.20 (10H, m), 3.18 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.72 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.8\text{Hz}$ ), 6.90 (2H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, s), 8.85-9.05 (2H, br).

## 【 0 1 4 1 】

## 実施例 5

8-(5-([2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ)ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-4-オン 塩酸塩

## 【化 1 2 0】



参考例 2 3 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル [5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(1.50g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(989mg) を融点128-130℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.90-3.25 (12H, m), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.00-7.55 (4H, m), 7.73 (2H, s), 9.10-9.30 (2H, br).

元素分析  $C_{24}H_{27}ClN_2O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$  として

計算値: C, 60.76; H, 6.59; N, 5.90.

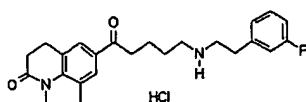
実験値: C, 61.15; H, 6.20; N, 5.77.

【0142】

#### 実施例 6

8-(5-{[2-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラ  
ヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化121】



参考例 24 で得た 2-(3-フルオロフェニル)エチル [5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル (1.40g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (905mg) を融点 172-173℃ の無色結晶として得た。

$^1H$  NMR (200MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.6Hz$ ), 2.85-3.25 (12H, m), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4Hz$ ), 7.00-7.20 (3H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 7.74 (2H, s), 8.90-9.10 (2H, br).

元素分析  $C_{24}H_{27}FN_2O_2 \cdot HCl$  として

計算値: C, 66.89; H, 6.55; N, 6.50.

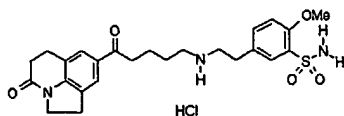
実験値: C, 66.50; H, 6.21; N, 6.20.

【0143】

#### 実施例 7

2-メトキシ-5-(2-{[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]アミノ}エチル)ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

## 【化 1 2 2】



参考例 25 で得た 2-[3-(アミノスルホニル)-4-メトキシフェニル]エチル [5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル (605mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (325mg) を融点 145℃ (分解) の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55-1.75 (4H, m), 2.60 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.85-3.20 (10H, m), 3.18 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.89 (3H, s), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.08 (2H, s), 7.18 (1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.2\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J = 2.2\text{Hz}$ ), 7.74 (2H, s), 8.85-9.05 (2H, br).

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 55.60; H, 6.35; N, 7.78.

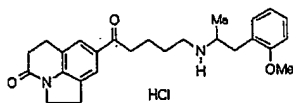
実験値: C, 55.51; H, 6.50; N, 7.46.

## 【0 1 4 4】

## 実施例 8

8-(5-[[2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-4-オン 塩酸塩

## 【化 1 2 3】



参考例 26 で得た 2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチル [5-オキソ-5-(4-オキ

ソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(641mg)を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物(438mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.10 (3H, d,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 1.60-1.90 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.80-3.20 (9H, m), 3.18 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.80-7.60 (4H, m), 7.73 (2H, s), 8.90-9.25 (2H, br).

元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 65.74; H, 7.43; N, 5.90.

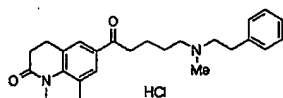
実験値: C, 65.44; H, 7.09; N, 5.72.

【0145】

#### 実施例9

8-[5-[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化124】



参考例1で得た8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(800mg)、N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミン(0.438ml)および炭酸カリウム(830mg)のトルエン(10ml)混合液を攪拌しながら12時間加熱還流した。冷却後、反応液に水(15ml)および酢酸エチル(20ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)にて精製し、表題化合物のフリー塩基体を淡黄色油状物(519mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.65 (2H, m), 1.74 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 2.31 (3H, s), 2.45 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.55-2.65 (2H, m),

2.65-2.80 (4H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.01 (2H, t, J = 8.1Hz), 3.21 (2H, t, J = 8.1Hz), 4.12 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.15-7.30 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

上記フリー塩基体(519mg)のエタノール溶液を1当量以上の塩化水素(酢酸エチル溶液)で処理し、表題化合物を淡黄色非晶状粉末(539mg)として得た。

元素分析  $C_{25}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl$ として

計算値: C, 70.32; H, 7.32; N, 6.56.

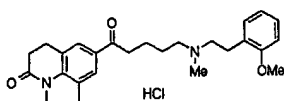
実験値: C, 70.04; H, 7.56; N, 6.59.

【0 1 4 6】

#### 実施例 1 0

8-[5-[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化 1 2 5】



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミン(322mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(280mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1H$  NMR(フリー塩基; 300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.50-1.65 (2H, m), 1.75 (2H, tt, J = 7.5, 7.5Hz), 2.32 (3H, s), 2.47 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.50-2.60 (2H, m), 2.65-2.80 (4H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.02 (2H, t, J = 8.1Hz), 3.22 (2H, t, J = 8.1Hz), 3.81 (3H, s), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.84 (1H, d, J = 7.5Hz), 6.88 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

元素分析  $C_{26}H_{32}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$  として

計算値: C, 67.01; H, 7.35; N, 6.01.

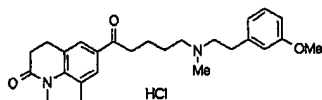
実験値: C, 67.03; H, 7.68; N, 5.97.

【0147】

実施例 11

8-[5-[2-(3-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化126】



参考例1で得た8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) およびN-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミン(322mg)を用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(160mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

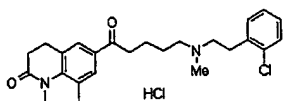
$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.65 (2H, m), 1.75 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 2.30 (3H, s), 2.45 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.55-2.65 (2H, m), 2.65-2.80 (4H, m), 2.92 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.21 (2H, t,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 3.78 (3H, s), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.70-6.80 (3H, m), 7.16 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

【0148】

実施例 12

8-[5-[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化127】



参考例1で得た8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,



2,1-i]キノリン-4-オン(500mg) およびN-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミン(330mg)を用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(310mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

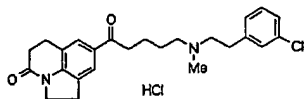
$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.65 (2H, m), 1.74 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 2.34 (3H, s), 2.47 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.55-2.65 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (4H, m), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.05-7.35 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

【0149】

#### 実施例13

8-[5-[2-(3-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-i]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化128】



参考例1で得た8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-i]キノリン-4-オン(500mg) およびN-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミン(345mg)を用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(298mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.65 (2H, m), 1.73 (2H, tt,  $J = 7.4, 7.4\text{Hz}$ ), 2.29 (3H, s), 2.44 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 2.50-2.80 (6H, m), 2.92 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.00-7.20 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

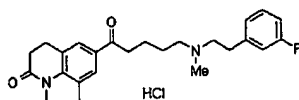
計算値: C, 62.63; H, 6.73; N, 5.84.

実験値: C, 62.51; H, 6.53; N, 5.70.

【0150】

実施例 14

8-[5-[2-(3-フルオロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩  
【化129】



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および N-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-N-メチルアミン(276mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(340mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.65 (2H, m), 1.74 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 2.29 (3H, s), 2.44 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.55-2.65 (2H, m), 2.65-2.80 (4H, m), 2.92 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.80-7.00 (3H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

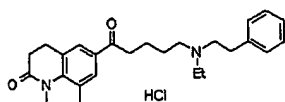
計算値: C, 66.14; H, 6.88; N, 6.17.

実験値: C, 66.23; H, 6.38; N, 5.74.

【0151】

実施例 15

8-[5-[エチル(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩  
【化130】



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3, 2,1-i j] キノリン-4-オン (500mg) および N-エチル-N-(2-フェニルエチル)アミン (281mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (230mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.06 (3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 1.56 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 1.73 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 2.50-2.80 (10H, m), 2.92 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.30 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 69.39; H, 7.62; N, 6.23.

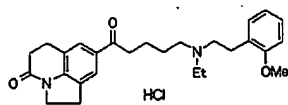
実験値: C, 69.50; H, 7.69; N, 6.17.

【 0 1 5 2 】

実施例 1 6

8-(5-[エチル [2-(2-メトキシフェニル)エチル] アミノ] ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i j] キノリン-4-オン 塩酸塩

【化 1 3 1】



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3, 2,1-i j] キノリン-4-オン (500mg) および N-エチル-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミン (337mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (300mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07 (3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 1.35-1.45 (2H, m), 1.75 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 2.50-2.80 (10H, m), 2.93 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.81 (3H,

s), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.88 (1H, d, J = 7.2Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.73 (1H, s).

元素分析  $C_{27}H_{34}N_2O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 66.31; H, 7.63; N, 5.73.

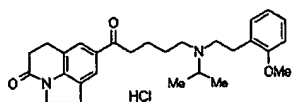
実験値: C, 66.58; H, 7.36; N, 5.49.

【0153】

# 実施例 17

8-(5-{イソプロピル [2-(2-メトキシフェニル)エチル] アミノ}ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-4-オン 塩酸塩

【化132】



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-4-オン (700mg) および N-イソプロピル-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル] アミン (510mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (310mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

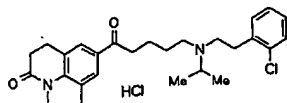
$^1H$  NMR (フリー塩基; 300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.00 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.50-1.60 (2H, m), 1.74 (2H, tt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.51 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.55-3.05 (11H, m), 3.22 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.81 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.80-6.95 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.73 (1H, s).

【0154】

# 実施例 18

8-{5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル] (イソプロピル)アミノ]ペンタノイル}-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-4-オン 塩酸塩

【化133】



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3, 2,1-i] キノリン-4-オン (700mg) および N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-イソプロピルアミン (522mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (70mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

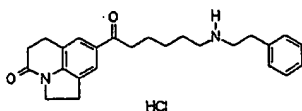
$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 (6H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.50-1.60 (2H, m), 1.73 (2H, tt,  $J = 7.4, 7.4\text{Hz}$ ), 2.51 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.55-2.65 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.80-3.05 (5H, m), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.05-7.40 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

【0155】

#### 実施例 19

8-[6-[(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-4-オン 塩酸塩

【化 134】



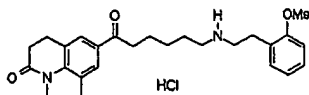
参考例 27 で得た 6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-8-イル)ヘキシル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル (450mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (283mg) を融点 144-146°C の無色結晶として得た。 $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.25-1.45 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.80-3.25 (12H, m), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.40 (5H, m), 7.73 (2H, s), 8.90-9.10 (2H, br).

【0156】

#### 実施例 20

8-(6-([2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ)ヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラ  
ヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化135】



参考例 28 で得た 2-(2-メトキシフェニル)エチル [6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,  
6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸

tert-ブチル (1.51g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表  
題化合物 (1.04g) を融点 105-107℃ の無色結晶として得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO  
-d<sub>6</sub>) δ 1.30-1.45 (2H, m), 1.55-1.75 (4H, m), 2.59 (2H, t, J = 7.6Hz), 2  
.85-3.10 (10H, m), 3.17 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.80 (3H, s), 3.99 (2H, t, J  
= 8.4Hz), 6.91 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.15-7.30 (  
2H, m), 7.73 (2H, s), 8.75-9.00 (2H, br).

元素分析 C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 65.74; H, 7.43; N, 5.90.

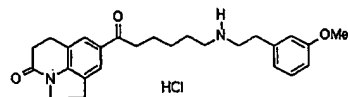
実験値: C, 66.09; H, 7.01; N, 5.80.

【0157】

実施例 21

8-(6-([2-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ)ヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラ  
ヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化136】



参考例 29 で得た 2-(3-メトキシフェニル)エチル [6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,  
6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸

tert-ブチル (562mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (435mg) を融点 136-138℃ の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.25-1.45 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.85-3.25 (12H, m), 3.75 (3H, s), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.80-6.85 (3H, m), 7.25 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, s), 9.00-9.20 (2H, br).

元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 65.74; H, 7.43; N, 5.90.

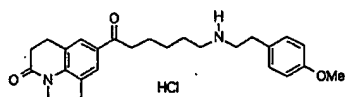
実験値: C, 65.54; H, 7.28; N, 5.80.

【0158】

## 実施例 22

8-(6-{[2-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化137】



参考例 30 で得た 2-(4-メトキシフェニル)エチル [6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸

tert-ブチル (900mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (707mg) を融点 179-180℃ の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.25-1.45 (2H, m), 1.55-1.75 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.80-3.10 (10H, m), 3.17 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.73 (3H, s), 3.98 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.89 (2H, d,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.18 (2H, d,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, s), 8.90-9.10 (2H, br).

元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 67.01; H, 7.35; N, 6.01.

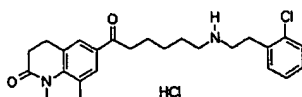
実験値: C, 67.53; H, 7.40; N, 6.03.

【0159】

実施例 23

8-(6-([2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ)ヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化138】



参考例 31 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル [6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル(540mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(368mg) を融点172-174℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.25-1.45 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.85-3.25 (12H, m), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.25-7.50 (4H, m), 7.73 (2H, s), 9.05-9.30 (2H, br).

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 63.83; H, 6.64; N, 5.95.

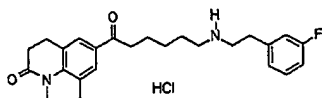
実験値: C, 63.68; H, 6.57; N, 5.80.

【0160】

実施例 24

8-(6-([2-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ)ヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化139】



参考例 32 で得た 2-(3-フルオロフェニル)エチル [6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,



6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸  
tert-ブチル(613mg)を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表  
題化合物(493mg)を融点182-184℃の無色結晶として得た。

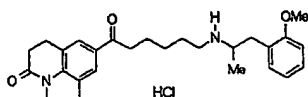
$^1\text{H}$  NMR(200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.25-1.45 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.85-3.25 (12H, m), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.00-7.20 (3H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 7.73 (2H, s), 9.00-9.20 (2H, br).

【0161】

#### 実施例 25

8-(6-{[2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}ヘキサノイル)-1,2,5,  
6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化140】



参考例33で得た2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチル[6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル(467mg)を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物(348mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.10 (3H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 1.25-1.50 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.60-2.80 (1H, m), 2.80-3.40 (10H, m), 3.80 (3H, s), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.91 (1H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.74 (2H, s), 9.00-9.20 (2H, br).

元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 67.55; H, 7.56; N, 5.84.

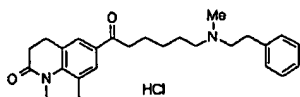
実験値: C, 67.40; H, 7.55; N, 5.63.

【0162】

#### 実施例 2.6

8-[6-[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化141】



参考例2で得た8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(650mg) およびN-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミン(0.297ml)を用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(326mg)を融点83-85℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.50 (2H, m), 1.56 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 1.75 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 2.32 (3H, s), 2.44 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.55-2.65 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.75-2.85 (2H, m), 2.91 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 69.39; H, 7.62; N, 6.23.

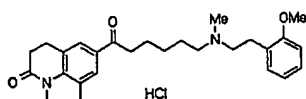
実験値: C, 69.08; H, 7.41; N, 6.09.

【0163】

実施例27

8-[6-[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化142】



参考例2で得た8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) およびN-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミン(282mg)を用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(100mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

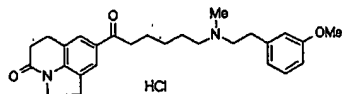
$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.45 (2H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.75 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 2.32 (3H, s), 2.43 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.50-2.60 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.75-2.85 (2H, m), 2.91 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.82 (3H, s), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.80-6.85 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

【0164】

#### 実施例28

8-[6-[2-(3-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化143】



参考例2で得た8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) およびN-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミン(282mg)を用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(528mg)を融点116-118℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.45 (2H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.74 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 2.30 (3H, s), 2.42 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.55-2.80 (6H, m), 2.91 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.21 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.78 (3H, s), 4.11 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.70-6.85 (3H, m), 7.18 (1H, dt,  $J = 7.5, 0.9\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 66.31; H, 7.63; N, 5.73.

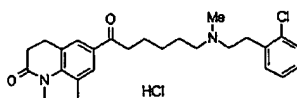
実験値：C, 66.27; H, 7.49; N, 5.55.

【0 1 6 5】

実施例 2 9

8-[6-[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル}-1,2,5,6-  
テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化 1 4 4】



参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミン(288mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(330mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.65 (4H, m), 1.75 (2H, quinte t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 2.33 (3H, s), 2.44 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.55-2.65 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (4H, m), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.05-7.40 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値：C, 64.46; H, 6.87; N, 5.78.

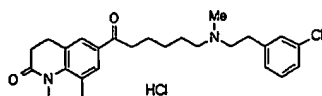
実験値：C, 64.75; H, 6.70; N, 5.65.

【0 1 6 6】

実施例 3 0

8-[6-[2-(3-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル}-1,2,5,6-  
テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化145】



参考例2で得た8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-i]キノリン-4-オン(500mg) およびN-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミン(288mg)を用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(235mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

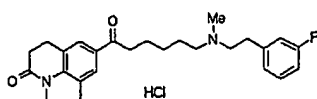
$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.60 (4H, m), 1.74 (2H, tt,  $J = 7.4, 7.4\text{Hz}$ ), 2.29 (3H, s), 2.40 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.50-2.80 (6H, m), 2.91 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.00-7.40 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

【0167】

実施例31

8-[6-[2-(3-フルオロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-i]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化146】



参考例2で得た8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-i]キノリン-4-オン(500mg) およびN-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-N-メチルアミン(241mg)を用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(120mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.65 (4H, m), 1.74 (2H, quintet,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 2.29 (3H, s), 2.41 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.55-2.65 (2H, m),

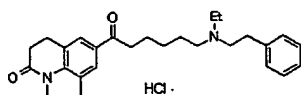
2.65-2.80 (4H, m), 2.91 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.80-7.00 (3H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

【0168】

実施例 32

8-(6-[エチル(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化147】



参考例 2 で得た 8-(6-ブromoヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および N-エチル-N-(2-フェニルエチル)アミン(234mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(140mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

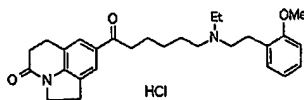
$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 1.30-1.65 (4H, m), 1.75 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 2.51 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.61 (2H, q,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 2.65-2.80 (6H, m), 2.91 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.23 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.30 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

【0169】

実施例 33

8-(6-[エチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化148】



参考例2で得た8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) およびN-エチル-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミン(281mg)を用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(190mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

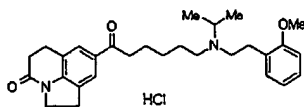
$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07 (3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 1.30-1.65 (4H, m), 1.76 (2H, tt,  $J = 7.4, 7.4\text{Hz}$ ), 2.40-2.80 (10H, m), 2.91 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.80-6.95 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

【0170】

#### 実施例34

8-(6-{イソプロピル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化149】



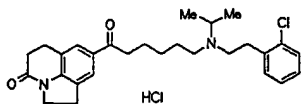
参考例2で得た8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(700mg) およびN-イソプロピル-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミン(425mg)を用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(400mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 (6H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.30-1.60 (4H, m), 1.75 (2H, tt,  $J = 7.4, 7.4\text{Hz}$ ), 2.47 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.55-2.75 (6H, m), 2.85-3.05 (5H, m), 3.21 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.80-6.90 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

【0171】

実施例 3 5

8-[6-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](イソプロピル)アミノ]ヘキサノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩  
【化 1 5 0】



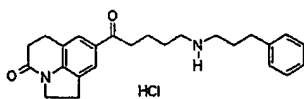
参考例 2 で得た 8-(6-ブromoヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(700mg) および N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-イソプロピルアミン(434mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(350mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 (6H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.30-1.55 (4H, m), 1.73 (2H, tt,  $J = 7.4, 7.4\text{Hz}$ ), 2.46 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.55-2.65 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.75-3.05 (7H, m), 3.21 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.05-7.35 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

【 0 1 7 2 】

実施例 3 6

8-[5-[(3-フェニルプロピル)アミノ]ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩  
【化 1 5 1】



参考例 3 4 で得た 5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル(3-フェニルプロピル)カルバミン酸 tert-ブチル(660mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(443



mg) を融点116-118℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.50-1.80 (4H, m), 1.94 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5$  Hz), 2.50-2.70 (4H, m), 2.75-3.05 (8H, m), 3.17 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (5H, m), 7.73 (2H, s), 8.80-9.10 (2H, br)

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 67.48; H, 7.47; N, 6.30

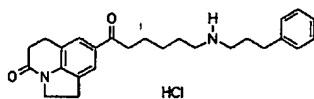
実験値: C, 67.45; H, 7.71; N, 6.26.

【0173】

#### 実施例 3 7

8-[6-[(3-フェニルプロピル)アミノ]ヘキサノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化152】



参考例 3 5 で得た6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル(3-フェニルプロピル)カルバミン酸 tert-ブチル(906mg)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(350 mg)を融点132-134℃の無色結晶として得た。

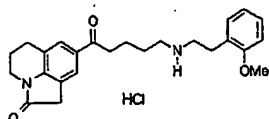
$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.30-1.45 (2H, m), 1.50-1.75 (4H, m), 1.94 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 2.59 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.65 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.75-3.00 (8H, m), 3.17 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.98 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (5H, m), 7.72 (2H, s), 8.80-9.10 (2H, br).

【0174】

#### 実施例 3 8

8-(5-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ)ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

【化 153】



参考例 36 で得た 2-(2-メトキシフェニル)エチル [5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (535mg) を融点 169-170℃ の淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.61-1.73 (4H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.76 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.93-3.00 (8H, m), 3.57 (2H, s), 3.60 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 6.89 (1H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ) 6.98 (1H, d,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 7.75 (1H, s), 9.12 (2H, br s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3418, 2951, 2771, 1708, 1670, 1604, 1498, 1343, 1251, 1150.

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$  として

計算値: C, 67.78; H, 7.05; N, 6.32.

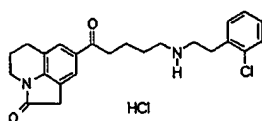
実験値: C, 67.45; H, 7.01; N, 6.27.

【0175】

実施例 39

8-(5-([2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ)ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

【化 154】



参考例 3 7 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル [5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(585 mg) を融点179-180℃の淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.66-1.72 (4H, m), 1.88-1.94 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 6Hz), 2.96-3.01 (4H, m), 3.11-3.15 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.60 (2H, t, J = 6Hz), 7.27-7.34 (2H, m), 7.38-7.41 (1H, m), 7.44-7.46 (1H, m), 7.71 (1H, s), 7.75 (1H, s), 9.25 (2H, br s).

IR (KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3424, 2952, 2772, 1709, 1666, 1602, 1499, 1341, 1149.

元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ として

計算値: C, 64.43; H, 6.31; N, 6.26.

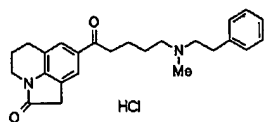
実験値: C, 64.08; H, 6.36; N, 5.96.

【0 1 7 6】

実施例 4 0

8-[5-[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

【化 1 5 5】



参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-2(1H)-オンおよび N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(297mg) を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.53-1.61 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.45 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.58-2

.62 (2H, m), 2.75-2.83 (4H, m), 2.93 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.16-7.29 (5H, m), 7.73 (2H, s).

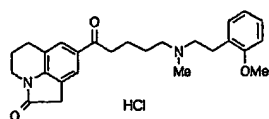
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1718, 1673, 1604, 1496, 1343, 1151.

【0177】

実施例 4 1

8-(5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

【化156】



参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン (292mg) および N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミン (363mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (130mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55-1.63 (2H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.47 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.56-2.60 (2H, m), 2.77-2.83 (4H, m), 2.94 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 6.83-6.89 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.74 (2H, s).

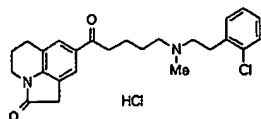
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1716, 1672, 1603, 1495, 1343, 1243, 1152.

【0178】

実施例 4 2

8-[5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

【化 157】



参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-2(1H)-オンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(85mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56-1.64 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.50 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.61-2.67 (2H, m), 2.82 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.90-2.95 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.11-7.25 (3H, m), 7.32 (1H, dd,  $J = 5.5, 2\text{Hz}$ ) 7.74 (2H, s).

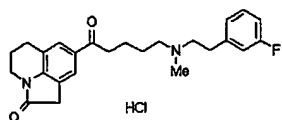
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu \text{cm}^{-1}$ : 1716, 1672, 1604, 1496, 1343, 1151.

【0179】

実施例 43

8-[5-[[2-(3-フルオロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

【化 158】



参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-2(1H)-オンおよび N-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(68mg) を淡黄

色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52-1.60 (2H, m), 1.72-1.78 (2H, m), 2.00-2.08 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.44 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.58-2.62 (2H, m), 2.74-2.78 (2H, m), 2.82 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.93 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.85-6.93 (2H, m), 6.96 (1H, d,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.20-7.25 (1H, m), 7.73 (2H, s).

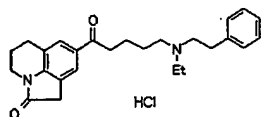
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1717, 1673, 1604, 1496, 1343, 1151.

【0180】

#### 実施例 4 4

8-[5-[エチル(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

【化159】



参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび N-エチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(45mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.54-1.59 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.54 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.61 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.68-2.75 (4H, m), 2.82 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.92 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.16-7.19 (3H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.73 (2H, s).

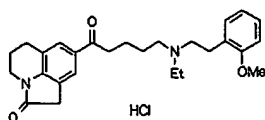
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1718, 1671, 1603, 1496, 1342, 1150.

【0181】

#### 実施例 4 5

8-(5-{エチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

【化 1 6 0】



参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび N-エチル-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(44mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.57-1.62 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.57 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.62 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.66-2.70 (2H, m), 2.73-2.78 (2H, m), 2.82 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.93 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 6.83-6.89 (3H, m), 7.11-7.19 (2H, m), 7.74 (2H, s).

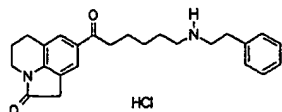
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1717, 1672, 1602, 1494, 1342, 1243, 1150.

【0 1 8 2】

実施例 4 6

8-{6-[(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル}-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

【化 1 6 1】



参考例 4 で得た 8-(6-ブromoヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]

キノリン-2(1H)-オン(350mg) および 2-フェニルエチルアミン(364mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(73mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.42 (2H, m), 1.49-1.56 (2H, m), 1.60 (1H, br s), 1.69-1.77 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.63 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 2.75-2.97 (8H, m), 3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.18-7.31 (5H, m), 7.72 (2H, s).

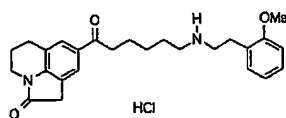
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1716, 1672, 1604, 1496, 1343, 1150.

【0183】

#### 実施例 47

8-(6-([2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ)ヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

【化 i 62】



参考例 4 で得た 8-(6-ブromoヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(190mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36-1.43 (2H, m), 1.49-1.57 (3H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.64 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 2.80-2.83 (6H, m), 2.90 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 3.73 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 6.86 (1H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.13-7.21 (2H, m), 7.72 (2H, s).

IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1715, 1672, 1603, 1495, 1343, 1242, 1150.

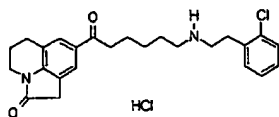
【0184】



実施例 48

8-(6-[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ)ヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

【化 163】



参考例 4 で得た 8-(6-ブromoヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(30mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37-1.45 (2H, m), 1.51-1.58 (2H, m), 1.56 (1H, br s), 1.71-1.78 (2H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.66 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.82 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.85-2.98 (6H, m), 3.55 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.13-7.25 (3H, m), 7.34 (1H, dd,  $J = 7, 2\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, s).

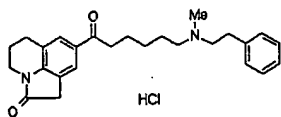
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu \text{cm}^{-1}$ : 1715, 1671, 1604, 1496, 1343, 1150.

【0185】

実施例 49

8-[6-[(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

【化 164】



参考例 4 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-2(1H)-オンおよび N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(292mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36-1.42 (2H, m), 1.50-1.58 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.41 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.58-2.62 (2H, m), 2.75-2.83 (4H, m), 2.91 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 3.73 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.16-7.29 (5H, m), 7.73 (2H, s).

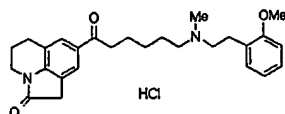
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu \text{cm}^{-1}$ : 1718, 1673, 1604, 1496, 1343, 1151.

【 0 1 8 6 】

#### 実施例 5 0

8-(6-{[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

【化 1 6 5】



参考例 4 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-2(1H)-オンおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(250mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37-1.43 (2H, m), 1.51-1.59 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.42 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.55-2.59 (2H, m), 2.76-2.83 (4H, m), 2.92 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 3.73 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 6.83-6.89 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.74 (2H, s).

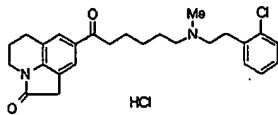
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu \text{cm}^{-1}$ : 1715, 1672, 1603, 1495, 1343, 1242, 1150.

【0187】

実施例 5 1

8-(6-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-  
ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

【化166】



参考例 4 で得た 8-(6-ブromoヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]  
キノリン-2(1H)-オンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを  
用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(256mg)を淡黄色  
非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37-1.43 (2H, m), 1.51-1.58 (2H, m),  
1.71-1.79 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.44 (2H, t,  $J =$   
7.5Hz), 2.58-2.62 (2H, m), 2.82 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.88-2.94 (4H, m), 3.5  
4 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.11-7.24 (3H, m), 7.32 (1H, dd,  $J = 5$   
.5, 2Hz), 7.73 (2H, s).

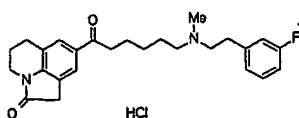
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu \text{ cm}^{-1}$ : 1718, 1673, 1604, 1496, 1343, 1151.

【0188】

実施例 5 2

8-(6-{[2-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ}ヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-  
-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

【化167】



参考例 4 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-2(1H)-オンおよび N-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(190mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36-1.42 (2H, m), 1.49-1.57 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.40 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.57-2.61 (2H, m), 2.74-2.79 (2H, m), 2.84 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.85-6.91 (2H, m), 6.97 (1H, d,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.20-7.25 (1H, m), 7.74 (2H, s).

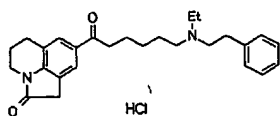
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu \text{cm}^{-1}$ : 1717, 1672, 1604, 1496, 1343, 1150.

【0189】

#### 実施例 53

8-{6-[エチル(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル}-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

【化168】



参考例 4 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij] キノリン-2(1H)-オンおよび N-エチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(137mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.36-1.42 (2H, m), 1.49-1.56 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.50 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.61 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.67-2.76 (4H, m), 2.82 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.91 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 3.73 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.

16-7.19 (3H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.73 (2H, s).

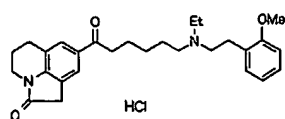
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1718, 1673, 1604, 1496, 1342, 1150.

【0190】

実施例 5 4

8-(6-{エチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

【化169】



参考例 4 で得た 8-(6-ブromoヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび N-エチル-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(145mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.06 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.37-1.43 (2H, m), 1.51-1.59 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.52 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.61 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.66-2.69 (2H, m), 2.72-2.77 (2H, m), 2.82 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.92 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 3.73 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 6.83-6.89 (2H, m), 7.11-7.19 (2H, m), 7.73 (2H, s).

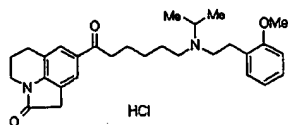
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1718, 1673, 1603, 1495, 1342, 1242, 1150.

【0191】

実施例 5 5

8-(6-{イソプロピル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

## 【化170】



参考例4で得た8-(6-ブロモヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-i]キノリン-2(1H)-オン(350mg) およびN-イソプロピル-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミン(425mg)を用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(45mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 (6H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 1.36-1.42 (2H, m), 1.48-1.55 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.99-2.05 (2H, m), 2.46 (2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.56-2.60 (2H, m), 2.69-2.73 (2H, m), 2.81 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.91 (2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.99 (1H, q,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 3.53 (2H, s), 3.72 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 6.82-6.88 (2H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.73 (2H, s).

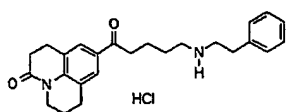
IR (フリー塩基; neat)  $\nu\text{ cm}^{-1}$ : 1713, 1674, 1603, 1495, 1344, 1243, 1150.

## 【0192】

## 実施例56

9-[5-[(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-i]キノリン-5-オン 塩酸塩

## 【化171】



参考例38で得た5-オキソ-5-(3-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-i]キノリン-9-イル)ペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブ

チル(315mg)を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物(264mg)を黄色非晶状粉末として得た。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.71-1.85 (4H, m), 1.98-2.02 (2H, m), 2.69 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.90 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.00 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.04-3.08 (2H, m), 3.10-3.14 (4H, m), 3.28-3.32 (2H, m), 3.90 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 4.88 (2H, s), 7.29-7.41 (5H, m), 7.74 (2H, d,  $J = 4\text{Hz}$ ).

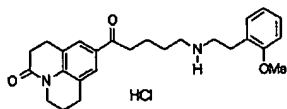
IR (neat)  $\nu \text{cm}^{-1}$ : 3427, 1670, 1604, 1484, 1366, 1298, 1165.

【0193】

#### 実施例57

9-(5-([2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩

【化172】



参考例39で得た2-(2-メトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(3-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-9-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(410mg)を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物(315mg)を黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.71-1.78 (4H, m), 1.85-1.91 (2H, m), 2.57 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.79 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.88 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.96-3.03 (6H, m), 3.17 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.77 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 4.79 (2H, s), 6.87 (1H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J = 7\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J = 4\text{Hz}$ ).

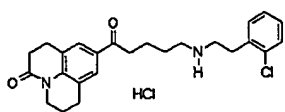
IR (neat)  $\nu \text{cm}^{-1}$ : 3431, 1671, 1603, 1496, 1439, 1366, 1247, 1165.

【0194】

#### 実施例58

9-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩

【化 173】



参考例 40 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル [5-オキソ-5-(3-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-9-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(380mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(235mg) を融点 108-109℃ の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.62-1.72 (4H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 2.56 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.79 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.90 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.92-3.02 (4H, m), 3.05-3.16 (4H, m), 3.75 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.24-7.35 (2H, m), 7.39 (1H, dd,  $J = 7, 2\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J = 7, 2\text{Hz}$ ), 7.66 (2H, s), 9.18 (2H, s).

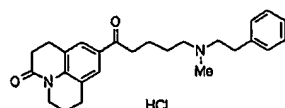
IR (KBr)  $\nu \text{ cm}^{-1}$ : 3429, 2948, 1671, 1603, 1363, 1338, 1165.

【0195】

実施例 59

9-{5-[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル}-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩

【化 174】



参考例 5 で得た 9-(5-クロロペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド



[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよびN-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(310mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.53-1.61 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.45 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 2.59-2.63 (2H, m), 2.66-2.69 (2H, m), 2.75-2.79 (2H, m), 2.84 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.91-2.95 (4H, m), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.17-7.29 (5H, m), 7.61 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

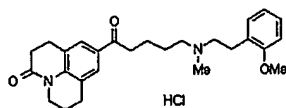
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{ cm}^{-1}$ : 1676, 1604, 1590, 1484, 1361, 1339, 1161.

【0196】

#### 実施例60

9-[5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩

【化175】



参考例5で得た9-(5-クロロペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよびN-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(165mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55-1.62 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.46 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 2.56-2.60 (2H, m), 2.68 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.77-2.80 (2H, m), 2.84 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.91-2.95 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.83-6.89 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.62 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

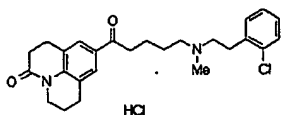
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{ cm}^{-1}$ : 1674, 1603, 1494, 1361, 1339, 1243, 1160.

【0197】

実施例 61

9-[5-[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-2,3,6,7-  
テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩

【化176】



参考例 5 で得た 9-(5-クロロペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド  
[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルア  
ミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(188mg) を  
淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54-1.62 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m),  
1.93-1.99 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.48 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.59-2.63 (2H,  
m), 2.67 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.84 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.88-2.96 (6H, m), 3  
.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.11-7.24 (3H, m), 7.32 (1H, d, d,  $J = 5, 2\text{Hz}$ ), 7.  
62 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

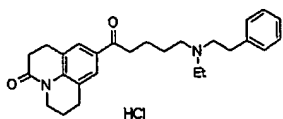
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{ cm}^{-1}$ : 1673, 1604, 1483, 1438, 1361, 1159.

【0198】

実施例 62

9-[5-[エチル(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル}-2,3,6,7-テトラヒドロ-  
1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩

【化177】



参考例 5 で得た 9-(5-クロロペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド  
[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび N-エチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用い  
て、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(45mg)を淡黄色非晶  
状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.52-1.60 (2  
H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 1.95-1.99 (2H, m), 2.55 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.61  
(2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.65-2.77 (6H, m), 2.84 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.89-2.97 (4H, m), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.16-7.19 (3H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.6  
2 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

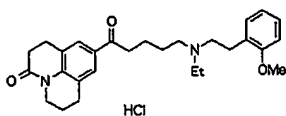
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1675, 1604, 1484, 1361, 1299, 1160.

【0199】

#### 実施例 63

9-(5-(エチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-2,3,6,7-  
テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩

【化178】



参考例 5 で得た 9-(5-クロロペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド  
[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび N-エチル-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]  
アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(70mg)  
を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.55-1.62 (2  
H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.56 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.  
62 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.66-2.69 (4H, m), 2.73-2.78 (2H, m), 2.84 (2H, t,  
 $J = 6\text{Hz}$ ), 2.93 (4H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.

83-6.89 (2H, m), 7.11-7.19 (2H, m), 7.62 (2H, d, J = 5Hz).

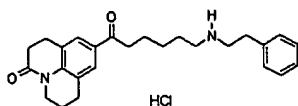
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1674, 1603, 1494, 1361, 1339, 1243, 1160.

【0200】

実施例 6 4

9-[6-[(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩

【化179】



参考例 6 で得た 9-(6-ブromoヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび 2-フェニルエチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(123mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.35-1.42 (2H, m), 1.49-1.56 (3H, m), 1.69-1.77 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.61-2.69 (4H, m), 2.78-2.95 (10H, m), 3.89 (2H, t, J = 6Hz), 7.18-7.31 (5H, m), 7.61 (2H, d, J = 5Hz).

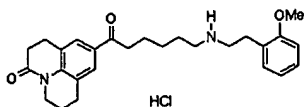
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1675, 1604, 1484, 1437, 1362, 1339, 1161.

【0201】

実施例 6 5

9-[6-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩

【化180】



参考例 6 で得た 9-(6-ブromoヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド

[3,2,1-*i*j]キノリン-5-オンおよび2-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(190mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36-1.44 (2H, m), 1.50-1.57 (3H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 1.92-1.99 (2H, m), 2.62-2.69 (4H, m), 2.82-2.85 (6H, m), 2.89-2.96 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, d,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 7.14-7.20 (2H, m), 7.61 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

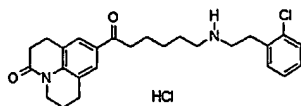
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1673, 1603, 1494, 1362, 1339, 1243, 1160.

【0202】

#### 実施例66

9-(6-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-*i*j]キノリン-5-オン 塩酸塩

【化181】



参考例6で得た9-(6-ブromoヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-*i*j]キノリン-5-オンおよび2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(148mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37-1.43 (2H, m), 1.51-1.58 (3H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 2.65-2.70 (4H, m), 2.84 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.86-2.96 (8H, m), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.13-7.25 (3H, m), 7.34 (1H, dd,  $J = 7, 2\text{Hz}$ ), 7.61 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

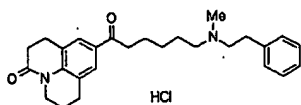
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1673, 1603, 1483, 1361, 1159.

【0203】

#### 実施例67

9-[6-[(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-  
ピリド[3,2,1-i]キノリン-5-オン 塩酸塩

【化182】



参考例6で得た9-(6-ブromoヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド  
[3,2,1-i]キノリン-5-オンおよびN-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用い  
て、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(225mg)を淡黄色非晶  
状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37-1.43 (2H, m), 1.51-1.58 (2H, m),  
1.71-1.78 (2H, m), 19.3-1.99 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.41 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ),  
2.58-2.62 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.75-2.79 (2H, m), 2.84  
(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.89-2.95 (4H, m), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.18-7.29 (5  
H, m), 7.61 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

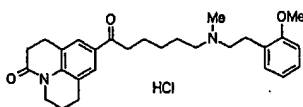
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu \text{cm}^{-1}$ : 1676, 1604, 1590, 1484, 1361, 1338, 1161.

【0204】

実施例68

9-[6-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル]-2,3,6,7-テトラ  
ヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-i]キノリン-5-オン 塩酸塩

【化183】



参考例6で得た9-(6-ブromoヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド  
[3,2,1-i]キノリン-5-オンおよびN-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチル  
アミンを用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(255mg)

を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36-1.43 (2H, m), 1.51-1.58 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.42 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.55-2.59 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.76-2.80 (2H, m), 2.83 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.90-2.95 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.83-6.89 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.61 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

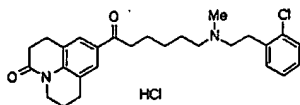
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1676, 1603, 1589, 1494, 1361, 1243, 1161.

【 0 2 0 5 】

#### 実施例 6 9

9-[6-[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩

【化 1 8 4】



参考例 6 で得た 9-(6-ブロモヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(372mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.43 (2H, m), 1.51-1.59 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.44 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.58-2.62 (2H, m), 2.68 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.84 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.88-2.99 (6H, m), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.11-7.24 (3H, m), 7.32 (1H, d,  $J = 5, 2\text{Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1674, 1604, 1438, 1360, 1299, 1159.

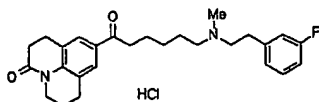
【 0 2 0 6 】

#### 実施例 7 0

9-[6-[2-(3-フルオロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル]-2,3,6,7-

-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド [3,2,1-ij] キノリン-5-オン 塩酸塩

【化 185】



参考例 6 で得た 9-(6-ブロモヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド [3,2,1-ij] キノリン-5-オンおよび N-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (303mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36-1.42 (2H, m), 1.49-1.55 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.40 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.58-2.62 (2H, m), 2.68 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.74-2.78 (2H, m), 2.85 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.89-2.96 (4H, m), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.86-6.92 (2H, m), 6.97 (1H, d,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.20-7.25 (1H, m), 7.62 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

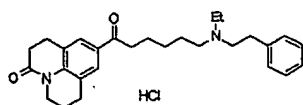
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu \text{ cm}^{-1}$ : 1676, 1604, 1589, 1486, 1361, 1339, 1161.

【0207】

実施例 71

9-[6-[エチル(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド [3,2,1-ij] キノリン-5-オン 塩酸塩

【化 186】



参考例 6 で得た 9-(6-ブロモヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド [3,2,1-ij] キノリン-5-オンおよび N-エチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (285mg) を淡黄色非晶



状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.34-1.42 (2H, m), 1.49-1.56 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.50 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.61 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.66-2.77 (6H, m), 2.84 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.89-2.95 (4H, m), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.16-7.20 (3H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.62 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

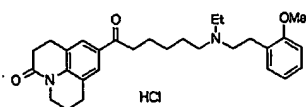
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1676, 1603, 1589, 1494, 1361, 1243, 1161.

【0208】

#### 実施例 7 2

9-(6-{エチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩

【化 1 8 7】



参考例 6 で得た 9-(6-ブロモヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび N-エチル-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(395mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.37-1.43 (2H, m), 1.51-1.59 (2H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.52 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.62 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.66-2.69 (4H, m), 2.72-2.82 (2H, m), 2.85 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.92 (4H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.83-6.89 (2H, m), 7.11-7.19 (2H, m), 7.62 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

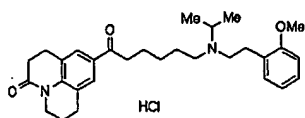
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1675, 1603, 1493, 1361, 1242, 1159.

【0209】

#### 実施例 7 3

9-(6-{イソプロピル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-i]キノリン-5-オン 塩酸塩

【化188】



参考例6で得た9-(6-ブromoヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-i]キノリン-5-オンおよびN-イソプロピル-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミンを用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(147mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 (6H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 1.36-1.42 (2H, m), 1.48-1.54 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.47 (2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.57-2.60 (2H, m), 2.65-2.74 (4H, m), 2.82-2.85 (2H, m), 2.89-2.95 (4H, m), 2.98 (1H, q,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.82-6.88 (2H, m), 7.11-7.19 (2H, m), 7.62 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ )

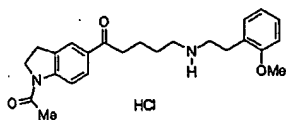
IR (フリー塩基; neat)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1676, 1604, 1494, 1360, 1243, 1162.

【0210】

実施例74

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-{[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}-1-ペンタノン 塩酸塩

【化189】



参考例 4 7 で得た 5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル [2-(2-メトキシフェニル)エチル] カルバミン酸 tert-ブチル (170mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (87mg) を融点 175-176℃ の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.58-1.72 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.90-3.05 (8H, m), 3.17 (2H, t,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 4.14 (2H, t,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.82-7.85 (2H, m), 8.08 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 8.91 (2H, br s).

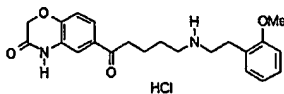
IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 2955, 2789, 1680, 1661, 1603, 1496, 1441, 1440, 1255.

【 0 2 1 1 】

#### 実施例 7 5

6-(5-{[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩

【化 1 9 0】



参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 1 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

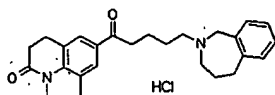
$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.66 (4H, s), 2.93-3.02 (8H, m), 3.80 (3H, s), 4.69 (2H, s), 6.89-6.94 (1H, m), 6.99-7.07 (2H, m), 7.18 (1H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 7.23-7.28 (1H, m), 7.52 (1H, d,  $J = 2.1\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.1\text{Hz}$ ), 8.98 (2H, br s), 10.94 (1H, s).

MS  $m/z$ : 383  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 2 1 2 】

## 実施例 7 6

8-[5-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン  
【化 1 9 1】



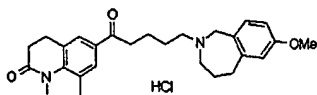
参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(600mg) および 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(332mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(407mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45-1.80 (6H, m), 2.39 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 2.71 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.80-3.30 (10H, m), 3.88 (2H, s), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.00-7.20 (4H, m), 7.65 (1H, s), 7.69 (1H, s).

【 0 2 1 3 】

## 実施例 7 7

8-[5-(7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩  
【化 1 9 2】



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および 7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(304mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(294mg) を融点167-168℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45-1.80 (6H, m), 2.38 (2H, t,  $J =$

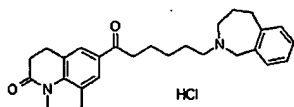
7.4Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80-3.15 (8H, m), 3.21 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.78 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.61 (1H, dd, J = 8.0, 2.6Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, s).

【 0 2 1 4 】

実施例 7 8

8-[6-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)ヘキサノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【 化 1 9 3 】



参考例 2 で得た 8-(6-ブromoヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(252mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(463mg) を融点 195-197℃ の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.85 (8H, m), 2.35 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80-3.00 (4H, m), 3.02 (2H, t, J = 7.6Hz), 3.11 (2H, t, J = 5.4Hz), 3.22 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.88 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$  として

計算値: C, 70.58; H, 7.34; N, 6.18.

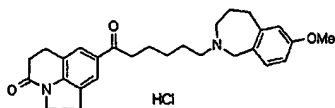
実験値: C, 70.16; H, 7.32; N, 6.08.

【 0 2 1 5 】

実施例 7 9

8-[6-(7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)ヘキサノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

## 【化 194】



参考例 2 で得た 8-(6-ブromoヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3, 2,1-i] キノリン-4-オン (500mg) および 7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (253mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (366mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

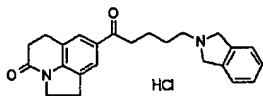
$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24-1.80 (8H, m), 2.34 (2H, t,  $J$  = 7.4Hz), 2.71 (2H, t,  $J$  = 7.6Hz), 2.80-3.15 (8H, m), 3.22 (2H, t,  $J$  = 8.4Hz), 3.78 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.13 (2H, t,  $J$  = 8.4Hz), 6.61 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 2.6Hz), 6.69 (1H, d,  $J$  = 2.6Hz), 7.02 (1H, d,  $J$  = 8.4Hz), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, s).

## 【0216】

## 実施例 80

8-[5-(1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-i] キノリン-4-オン 塩酸塩

## 【化 195】



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3, 2,1-i] キノリン-4-オン (600mg) および イソインドリン (269mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (191mg) を融点 219-221℃ の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60-1.95 (4H, m), 2.60-2.80 (4H, m)

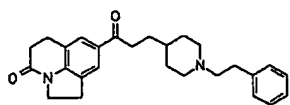
), 2.90-3.05 (4H, m), 3.19 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.92 (4H, s), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.10 (4H, s), 7.69 (1H, s), 7.73 (1H, s).

【 0 2 1 7 】

#### 実施例 8 1

8-[3-[1-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化 1 9 6】



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および炭酸カリウム(500mg) のアセトニトリル(10ml) 懸濁液に(2-ブロモエチル)ベンゼン(0.22ml) を室温にて滴下した。室温で12時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残渣に水(15ml)および酢酸エチル(20ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル-メタノール(9:1))にて精製し、表題化合物のフリー塩基体を淡黄色油状物(617mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.50(3H, m), 1.60-1.85(4H, m), 1.90-2.10(2H, m), 2.50-3.10(12H, m), 3.21(2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.12(2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.35(5H, m), 7.68(1H, s), 7.72(1H, s).

上記フリー塩基体(610mg)のエタノール溶液を1当量以上の塩化水素(酢酸エチル溶液)で処理し、表題化合物を融点219-221℃の無色結晶として得た。

元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ として

計算値: C, 71.58; H, 7.34; N, 6.18.

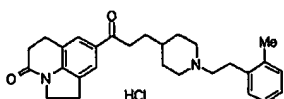
実験値: C, 71.27; H, 7.13; N, 6.20.

【 0 2 1 8 】

#### 実施例 8 2

8-(3-[1-[2-(2-メチルフェニル)エチル]-4-ピペリジニル]プロパノイル)-1,2,5,

【化 1 9 7】

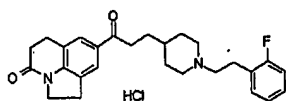


実験値：C, 70.24; H, 7.66; N, 5.81.

【0219】

8-(3-{1-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化 1 9 8】



出証特2003-3006523



1.20-1.45 (3H, m), 1.55-2.10 (6H, m), 2.50-3.10 (12H, m), 3.23 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.95-7.30 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 67.56; H, 6.93; N, 5.84.

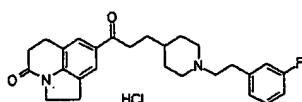
実験値: C, 67.92; H, 6.68; N, 5.79.

【0220】

実施例 84

8-(3-{1-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化199】



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および1-(2-ブロモエチル)-3-フルオロベンゼン(36mg) を用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(351mg) を融点225-227℃の無色結晶として得た。

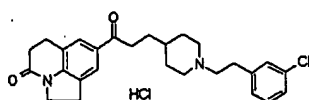
$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.50 (3H, m), 1.60-1.85 (4H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.50-3.10 (12H, m), 3.23 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.80-7.00 (3H, m), 7.15-7.30 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

【0221】

実施例 85

8-(3-{1-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化200】



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-*i*]キノリン-4-オン(500mg) および1-(2-ブロモエチル)-3-クロロベンゼン(394mg) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(369mg) を融点223-225℃の無色結晶として得た。<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.50 (3H, m), 1.60-1.85 (4H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.45-3.10 (1 2H, m), 3.23 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.14 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.00-7.30 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.73 (1H, s).

元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl · H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 64.16; H, 6.78; N, 5.54.

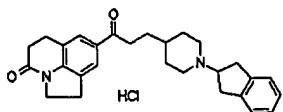
実験値: C, 63.92; H, 6.75; N, 5.52.

【 0 2 2 2 】

#### 実施例 8 6

8-{3-[1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4-ピペリジニル]プロパノイル}-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-*i*]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化 2 0 1】



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-*i*]キノリン-4-オン(600mg) およびメタンスルホン酸2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル(428mg) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(326mg) を融点290℃(分解)の無色結晶として得た。<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.40 (3H, m), 1.45-1.80 (4H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.61 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.70-3.20 (13H, m), 4.03 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.00-7.15 (4H, m), 7.57 (1H, s), 7.62 (1H, s).

元素分析  $C_{28}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 70.94; H, 7.23; N, 5.91.

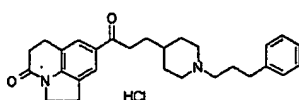
実験値: C, 71.19; H, 6.97; N, 5.71.

【0223】

# 実施例 87

8-[3-[1-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル]プロパノイル]-1,2,5,6-テトラ  
ヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化202】



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
ij]キノリン-4-オン(500mg) および(3-ブロモプロピル)ベンゼン(0.245ml) を用  
いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(488mg) を融点17  
3-175℃の無色結晶として得た。 $^1H$ -NMR(フリー塩基; 200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.20-1  
.45 (3H, m), 1.60-2.00 (8H, m), 2.35 (2H, t,  $J = 7.6Hz$ ), 2.61 (2H, t,  $J$   
 $= 8.0Hz$ ), 2.70 (2H, t,  $J = 8.4Hz$ ), 2.80-2.95 (4H, m), 3.01 (2H, t,  $J = 8$   
.0Hz), 3.21 (2H, t,  $J = 8.4Hz$ ), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4Hz$ ), 7.05-7.35 (5H,  
m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

元素分析  $C_{28}H_{34}N_2O_2 \cdot HCl$ として

計算値: C, 72.01; H, 7.55; N, 6.00.

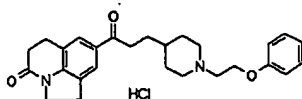
実験値: C, 71.68; H, 7.50; N, 5.73.

【0224】

# 実施例 88

8-[3-[1-(2-フェノキシエチル)-4-ピペリジニル]プロパノイル]-1,2,5,6-テトラ  
ヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

## 【化 203】



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および(2-ブロモエトキシ)ベンゼン(0.222ml) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(190mg) を無色非晶状粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.45 (3H, m), 1.60-1.85 (4H, m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.2Hz), 2.85-3.10 (6H, m), 3.22 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.00-4.20 (4H, m), 6.85-7.00 (3H, m), 7.20-7.35 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 67.84; H, 7.17; N, 5.86.

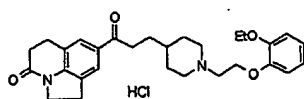
実験値: C, 68.10; H, 7.22; N, 5.83.

## 【0225】

## 実施例 89

8-(3-[1-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]-4-ピペリジニル]プロパノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

## 【化 204】



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および1-(2-ブロモエトキシ)-2-エトキシベンゼン(412mg) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(583mg) を無色非晶状粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20

-1.50 (6H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.80-3.15 (8H, m), 3.22 (2H, t, J = 8.4 Hz), 4.00-4.20 (6H, m), 6.85-6.95 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

元素分析  $C_{29}H_{36}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 66.72; H, 7.34; N, 5.37.

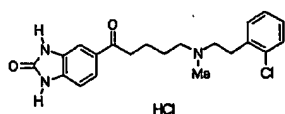
実験値: C, 66.75; H, 7.26; N, 5.28.

【 0 2 2 6 】

実施例 9 0

5-[5-[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩

【 化 2 0 5 】



参考例 9 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 234-235℃ の無色結晶として得た。

$^1H$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.68-1.79 (4H, m), 2.83 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.04-3.30 (8H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31-7.50 (5H, m), 7.69 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 10.46 (1H, br s), 10.96 (1H, s), 11.10 (1H, s).

元素分析  $C_{21}H_{24}ClN_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 58.47; H, 6.08; N, 9.74.

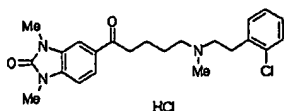
実験値: C, 58.49; H, 6.05; N, 9.51.

MS m/z: 386  $[M+H]^+$

【 0 2 2 7 】

実施例 9 1

5-[5-[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩  
【化 206】



参考例 10 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 142-143℃ の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64-1.83 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.54-2.74 (4H, m), 2.93-3.02 (4H, m), 3.46 (3H, s), 3.47 (3H, s), 6.99 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.13-7.35 (4H, m), 7.63 (1H, d,  $J = 1.2\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J = 8.2, 1.6\text{Hz}$ ).

MS  $m/z$ : 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0228】

#### 製剤例 1

(1) 実施例 20 の化合物	1 g
(2) 乳糖	197 g
(3) トウモロコシ澱粉	50 g
(4) ステアリン酸マグネシウム	2 g

上記 (1), (2) 及び トウモロコシ澱粉 (20 g) を混和し、トウモロコシ澱粉 (15 g) と 25 mL の水から作ったペーストとともに顆粒化し、これに トウモロコシ澱粉 (15 g) と上記 (4) を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤 1 錠当たり 実施例 20 の化合物を 0.5 mg 含有する直径 3 mm の錠剤 2000 個を製造した。

【0229】

## 製剤例 2

- |                  |       |
|------------------|-------|
| (1) 実施例 20 の化合物  | 2 g   |
| (2) 乳糖           | 197 g |
| (3) トウモロコシ澱粉     | 50 g  |
| (4) ステアリン酸マグネシウム | 2 g   |

製剤例 1 と同様の方法により、錠剤 1 錠当たり実施例 20 の化合物を 1.0 mg 含有する直径 3 mm の錠剤 2000 個を製造した。

【0230】

## 製剤例 3

- |                  |         |
|------------------|---------|
| (1) 実施例 20 の化合物  | 5.0 mg  |
| (2) 乳糖           | 60.0 mg |
| (3) トウモロコシ澱粉     | 35.0 mg |
| (4) ゼラチン         | 3.0 mg  |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 2.0 mg  |

上記 (1)、(2) 及び (3) の混合物を 10% ゼラチン水溶液 0.03 ml (ゼラチンとして 3.0 mg) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥した後、再び篩過した。得られた顆粒を上記 (5) と混合し、圧縮した。得られた中心錠を蔗糖、二酸化チタン、タルク及びアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得た。

【0231】

## 実験例 1

### a) アセチルコリンエステラーゼ阻害活性の測定

実施例化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性の測定を、ヒト赤血球由来アセチルコリンエステラーゼを用いて、アセチルチオコリン法 (Ellman 法) にて行った。

ヒト赤血球由来のアセチルコリンエステラーゼ (Sigma 社) を蒸留水にて 0.2 IU/mL の濃度に溶解し酵素標品とした。96well マイクロプレートに薬液 20  $\mu$ L、80 mM Tris-HCl (pH 7.4) 30  $\mu$ L、

酵素標品50 $\mu$ L及び5mM 5, 5-dithio-bis (2-nitro benzoic acid) (Sigma社) 50 $\mu$ Lを分注し、10秒間振とうした。50 $\mu$ Lの4mM acetylthiocholine iodide (Sigma社)を添加し、再度振とうした直後から10分間30秒間隔で414nmにおける吸光増加を測定した。次式により酵素活性を測定した。

$$R = 5.74 \times 10^{-7} \times \Delta_A$$

(式中、Rは酵素活性(mol)、 $\Delta_A$ は414nmの吸光増加を示す)

各化合物について少なくとも3回実験を繰り返し、50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)を求めた。また、上記方法と同様にして、既知アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるジスチグミンのアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を測定した。

#### 【0232】

##### b) $\alpha_{1A}$ 受容体結合阻害活性の測定

以下に記載の遺伝子操作法は、成書(Maniatisら、モレキュラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989年)に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコルに記載されている方法などに従った。

##### (i) ヒトアドレナリン $\alpha_{1A}$ 受容体の発現プラスミド作製

ヒト肝臓cDNAからPCR法でアドレナリン $\alpha_{1A}$ 受容体遺伝子のクローニングを行った。200 ngのヒト肝臓 cDNAライブラリー(宝酒造)を鋳型とし、Hirasawa A.らが報告(Biochem. Biophys. Res. Commun., 195, 902-909 (1993))しているアドレナリン $\alpha_{1A}$ 受容体遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット 5' -CCGAATTCGGCTGGGACCATGGTGTTC -3' [配列番号1]と5' -CTGTCGACCTTCCTGTCCTAGACTTCCTC -3' [配列番号2]を各50 pmol ずつ添加し、TaKaRa Pyrobest DNA Polymerase(宝酒造)を使用して、PCR反応をGene Amp PCR System 9700 (Applied Biosystems)にて行った(反応条件: 94℃で15秒間、68℃で3分30秒間を45サイクル)。

上記で得られたPCR断片を制限酵素Eco RI(宝酒造)とSal I(宝酒造)で消化した後、アガロースゲル電気泳動してDNA断片を回収した。そのDNA断片とEco RIとSal Iで消化した動物細胞用発現プラスミド pMSR $\alpha$  neo(管理番号A99-013)を混合し、DNA Ligation Kit Ver. 2(宝酒造)で連結して、大腸菌



JM109のコンピテントセルを形質転換することでプラスミド pMSR $\alpha$  neo-Adre $\alpha$ <sub>1A</sub>を得た。

(ii) ヒトアドレナリン $\alpha$ <sub>1A</sub>受容体発現用プラスミドのCHO-K1細胞への導入と膜画分の調製

10%ウシ胎児血清 (TRACE SCIENTIFIC) を含むハムF12培地 (Invitrogen) を用いて150 cm<sup>2</sup>培養フラスコ (Corning Coaster) で継代培養しておいたCHO-K1細胞を0.5 g/L トリプシン-0.2 g/L EDTA (Invitrogen) で剥がした後、細胞をD-PBS(-) (Invitrogen) で洗浄して遠心 (1000rpm, 5分) し、D-PBS(-)で懸濁した。次に、ジーンパルサー (BioRad) を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。即ち、0.4cm ギャップのキュベット (BioRad) にD-PBS(-) 700  $\mu$ lでけん濁した $1 \times 10^7$ 個の細胞と10  $\mu$ gのpMSR $\alpha$  neo-Adre $\alpha$ <sub>1A</sub>を加え、電圧0.25 kV、キャパシタンス960  $\mu$ F 下でエレクトロポレーションを実施した。その後、細胞を10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し、24時間培養後、再び細胞を剥がして遠心し、次に10%ウシ胎児血清および500  $\mu$ g/mlジェネティシン (Invitrogen) を含むハムF12培地を用い、96ウェルプレート (Corning) に1000個/ウェルで播種し、10日間培養することによりジェネティシン耐性株を得た。

このようにして得られたジェネティシン耐性株を複数株選択し、各株をセルカルチャーフラスコ 150 cm<sup>2</sup>にセミコンフルエントになるまで培養し、細胞膜画分を次の要領で調製した。

セミコンフルエントになった細胞を0.02%EDTA含有D-PBS(-)で剥がし、遠心分離で細胞を回収し、膜調製用バッファー (50 mM トリス-塩酸 (pH7.5), 1mM EDTA, 10 mM 塩化マグネシウム, 0.25mM PMSF, 1  $\mu$ g/ml ペプスタチン, 20  $\mu$ g/ml ロイペプチン, 0.5% BSA) に懸濁し、ポリトロンホモジナイザー (モデルPT-3000, KINEMATICA AG) にて20000 rpmで20秒間を3回処理することで細胞を破碎した。細胞破碎後、2000 rpmで10分間遠心分離して、膜画分を含む上清を得た。その上清を超遠心機 (モデルL8-70M, ローター70Ti, ベックマン) 30000 rpmで1時間遠心分離して、膜画分を含む沈殿物を得た。得られた各クローンの膜画分を次に示す結合実験に供した。

96ウェルマイクロプレートに膜調製用バッファーで希釈した膜画分 (100  $\mu$ g/ml

1) およびリガンドである  $[^3\text{H}]$ -Prazosin (2.5 nM, NEN Life Science Products) を添加し、室温で1時間反応させた。非特異的な結合の測定には、さらにPrazosin (Sigma) を10  $\mu\text{M}$  になるように添加した。次に、セルハーベスター (パックカード) を使用して反応液を濾過することで膜画分をユニフィルターGF/C (パックカード) に移し、氷冷した50 mM Tris バッファー (pH 7.5) で3回洗浄した。フィルターを乾燥後、マイクロシンチ0 (パックカード) をフィルターに加え、トップカウント (パックカード) で放射活性を計測した。膜画分を用いた結合測定で最も優れたS/B値 (全結合放射活性/非特異的結合放射活性) を示した株を用いて、次に示す化合物評価用の膜画分を上記と同様の方法にて調製し、以下の化合物評価に用いた。

(iii) 実施例化合物の評価

96ウェルマイクロプレートに膜調製用バッファーで希釈した膜画分 (100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )、化合物および  $[^3\text{H}]$ -Prazosin (2.5 nM, NEN Life Science Products) を添加し、室温で1時間反応させた。非特異的な結合の測定には、さらにcoldのリガンドであるPrazosin (Sigma) を10  $\mu\text{M}$  になるように添加した。次に、セルハーベスター (パックカード) を使用して反応液を濾過することで膜画分をユニフィルターGF/C (パックカード) に移し、冷却した50 mM Tris バッファー (pH 7.5) で3回洗浄した。フィルターを乾燥後、マイクロシンチ0 (パックカード) をフィルターに加え、トップカウント (パックカード) で放射活性を計測した。 $[^3\text{H}]$ -Prazosinの膜画分への結合量を50%にまで減少させるのに必要な化合物の濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) をPRISM 2.01 (グラフパッド ソフトウェア) にて算出した。既知  $\alpha_1$  受容体拮抗剤であるウラピジル (塩酸塩) の  $\text{IC}_{50}$  も同様にして求めた。上記の方法 a), b) で測定した結果を下表に示す。

【0233】

〔表1〕

化合物	AChE : $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	$\alpha_{1A}$ : $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
実施例20	0.179	0.165
実施例84	0.169	0.236
ジスチグミン	0.723	—

上記の結果より、本発明化合物 (I) は優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、かつ優れた  $\alpha_{1A}$  受容体結合阻害活性を併有することがわかる。

## 【 0 2 3 4 】

## 実験例 2

a) フェニレフリン負荷モルモットにおける最大尿流率、膀胱内圧および排尿効率に対する作用 (Pressure Flow Study)

体重300-350gのHartley系雄モルモット(Slc)をウレタン麻酔(1.2 g/kg, i.p.)し、正中を切開して膀胱を露出させた。膀胱内に2本のポリエチレンチューブを刺入し、片方を生理食塩水の注入に、もう一方を膀胱内圧測定に用いた。左側大腿静脈にカニユーレを装着しフェニレフリンを3  $\mu\text{g}/\text{animal}/\text{min}$ で実験の終了時まで持続的に静脈内投与した。生理食塩水を0.3 mL/minの速度で膀胱内に注入し、排尿が確認された時点で注入を停止した。排尿された尿重量を電子天秤 (HX-400, A&D) でリアルタイムに測定した。膀胱内圧および尿重量のアナログデータをA/D変換器 (MP-100, BIOPAC Systems)に入力し、デジタル信号を専用の解析ソフトウェア (AcqKnowledge 3.5.3, BIOPAC Systems) にて解析した。データのサンプリング速度は10Hzとし、排尿量および尿流率のデータはノイズを除去するために0.5 Hzでlowcut filterをかけた。尿重量の値を微分して尿流率 (Q) を算出し、排尿時における最大尿流率 (Qmax) と最大尿流時の膀胱内圧 (Pves(Qmax)) を求めた。排尿重量1gを1mLと換算し排尿量を算出し、膀胱容量で割ることで排尿効率 (Voiding Efficiency) を求めた。実施例化合物は、DMSOに溶解し、0.5 mL/kgで静脈内投与した。披験化合物投与10分後に再び排尿反射を記録し、尿流率変化 ( $\Delta Q_{\text{max}}$ )、膀胱内圧変化 ( $\Delta P_{\text{ves}}(Q_{\text{max}})$ ) 排尿効率を評価した。尿流率変化 ( $\Delta Q_{\text{max}}$ ) および膀胱内圧変化 ( $\Delta P_{\text{ves}}(Q_{\text{max}})$ ) は、披験化合物投与後のそれぞれの値から、投与前のそれぞれの値を引いて求めた変化量 ( $\Delta$  値) で、排尿効率は、披験化合物投与前に対する投与後の相対値 (% of pre-value) で評価した。既知の  $\alpha_1$  受容体拮抗剤であるタムスロシンについても同様に測定した。Vehicle (DMSO) 投与群の各値と比較してDunnett検定により有意差を検定した。

## 【 0 2 3 5 】

## b) 血圧に対する作用

体重300-350gのHartley系雄モルモット(Slc)をウレタン(1.2 g/kg)で麻酔後保定し、頸部を切開して左側の総頸動脈を露出させた。ヘパリン (10 U.I./ml)を含む生理食塩水で満たしたポリエチレンチューブを動脈に挿入し、圧トランスデューサーで血圧を測定した。左側後肢末端の静脈に、披験化合物投与用にカニキュレを挿入し、そこから蒸留水に溶解した披験化合物を0.5 mL/kgで投与した。血圧は、アナログデータ取込装置(MP-100, BIOPAC Systems)を用いて20Hzで記録し、解析ソフト (AcqKnowledge 3.5.3, BIOPAC Systems) で解析した。実施例化合物およびタムスロシンの、上記試験 a (Pressure Flow Study)で作用が認められた用量について検討し、披験化合物投与直前の平均血圧と投与15分後の平均血圧を測定した。Paired t-testにより統計処理した。

本発明化合物とタムスロシンのPressure Flow Studyによる結果と、血圧に対する効果を下表 にまとめた。

## 【 0 2 3 6 】

## 〔表 2〕

本発明化合物とタムスロシンの最大尿流率変化( $\Delta Q_{\max}$ )、膀胱内圧変化( $\Delta P_{\text{ves}}$ ( $Q_{\max}$ ))および排尿効率に対する効果

化合物	用量 (mg/kg, i.v.)	$\Delta Q_{\max}$ (mL/s)	$\Delta P_{\text{ves}}(Q_{\max})$ (cmH <sub>2</sub> O)	排尿効率 (%)	n
Vehicle	—	-0.029±0.017	2.27±1.88	82.3±4.0	9
タムスロシン	0.01	0.036±0.014 *	-3.56±1.09 *	118.5±13.4 **	8
実施例20	0.1	0.060±0.016 **	-1.73±1.54	150.1±20.1 **	8

\*:  $P \leq 0.05$ , \*\*:  $P \leq 0.01$

## 【 0 2 3 7 】

## 〔表 3〕

本発明化合物とタムスロシンの血圧に対する効果

化合物	用量 (mg/kg, i.v.)	血圧 (mmHg)		n
		投与前	投与後	
タムスロシン	0.01	54.5±2.5	32.9±3.0 **	6
実施例20	0.1	53.5±3.6	54.6±2.8	6

\*\*:  $P \leq 0.01$

#### 【0238】

上記の結果より、 $\alpha_1$ 受容体拮抗剤タムスロシン(0.01mg/kg, i.v.)は、膀胱内圧を有意に低下させ、最大尿流率および排尿効率を有意に上昇させるが、同用量では血圧を有意に約40%低下させることがわかる。一方、本発明化合物(0.1 mg/kg, i.v.)は、膀胱内圧を有意に低下させることなく、尿流率および排尿効率を有意に上昇させると共に、同用量では血圧に影響を与えないことがわかる。上記実験例1および2の結果より、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha_1$ 拮抗作用を併有する本発明化合物は、優れた排尿障害、特に排尿困難の予防・治療作用等を有することがわかる。

#### 【0239】

##### 【発明の効果】

本発明で用いられるアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha_1$ 拮抗作用を併有する化合物は、優れた膀胱の排尿機能改善作用(尿流率および排尿効率の改善作用)を示すと共に、排尿圧および血圧には影響を与えないことから、排尿障害の予防治療剤として有用である。

#### 【0240】

##### 【配列表】

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Agents for Preventing and/or Treating Dysuria

<130> B01495

<160> 2

<210> 1

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 1

CCGAATTCGG CTGGGACCAT GGTGTTTCTC

30

<210> 2

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 2

CTGTCGACCT TTCCTGTCCT AGACTTCCTC

30

【書類名】要約書

【要約】

【課題】優れた膀胱の排尿機能改善作用（尿流率および排尿効率の改善作用）を示し、排尿圧および血圧に影響を与えない、排尿障害予防治療剤の提供。

【解決手段】アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha$ 1拮抗作用を併有する化合物を含有してなる排尿障害予防治療剤。

【選択図】なし

特2001-402064

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2001-402064
受付番号	50101930335
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 1月 7日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成13年12月28日
-------	-------------

次頁無



特2001-402064

出願人履歴情報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
氏 名 武田薬品工業株式会社